

## ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ ГОМЕОСТАЗ І МЕМБРАННИЙ ТРАНСПОРТ У ЖИВИХ ОРГАНІЗМАХ

А. Зинь

*Львівський національний університет імені Івана Франка  
вул. Грушевського, 4, Львів 79005, Україна  
e-mail: avolina@yandex.ru*

Узагальненолітературні дані про процеси вільнорадикального окиснення ліпідів (ПОЛ) і білків, мембранного іонного транспорту в теплокровних і холоднокровних. В огляді представлено відомості про особливості перебігу зазначених процесів у нормі та при дії різноманітних пошкоджуючих чинників, а також описано взаємозалежність у функціонуванні  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аз і прооксидантно-антиоксидантної системи у живих організмах. Зроблено акцент на зміні інтенсивності процесів ліпопероксидації, окисної модифікації білків та функціонування іонтранспортувальних систем у зародкових об'єктах холоднокровних, зокрема в'юна *Misgurnus fossilis* L.

*Ключові слова:* пероксидне окиснення ліпідів, окисна модифікація білків, антиоксидантна система захисту, мембранний транспорт,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-аза,  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аза, зародки в'юна.

Для регуляції іонного гомеостазу ембріональних клітин важливу роль відіграє плазматична мембрана. Ліпіди є динамічними компонентами, що підтримують стабільність молекулярної організації біологічних мембран [18, 158]. Відомо, що ліпіди мають особливе значення для транспортних властивостей мембран, оскільки порушення процесів ПОЛ впливає на ліпідний склад та іонну провідність мембран, проліферацію клітин [36, 74]. Слід зазначити, що окиснювальні процеси, опосередковані вільнорадикальними станами, все більше обговорюються у зв'язку з біогенезом фізіологічно активних речовин, розвитком організму, його старінням, імунним статусом і патологічними змінами [42, 53]. Так незначні зміни фізико-хімічного стану ліпідів можуть викликати порушення проникності мембран і функцій їхніх білкових компонентів [24], оскільки в бімолекулярному шарі вбудовані ферменти [33, 50, 140], що беруть участь у транспорті молекул та іонів, а також рецепторні білки, білки-каналотворювачі й інші [18, 40].

Ліпіди відіграють ключову роль у структурно-функціональній організації клітин і регуляції метаболізму, шляхом компарменталізації коферментів та ефекторів, а й самі виступають як попередники синтезу багатьох органічних сполук, як кофактори і регулятори активності мембранозв'язаних ферментів [93].

Процеси пероксидного окиснення, які потрібні для нормального функціонування біохімічних, біофізичних і фізіологічних систем, відбуваються у всіх клітинах живих організмів. Пероксидне окиснення ліпідів має важливе значення для оновлення біологічних мембран, ротації їх білкового й ліпідного компонентів, регуляції фізико-хімічних властивостей мембран клітин і субклітинних структур [45]. Посилення процесів пероксидного окиснення відіграє істотну роль у патогенезі багатьох захворювань: захворювань серцево-судинної та бронхолегеневої систем, нирок, мозку, травного каналу, печінки, шкіри, очей, раку, цукрового діабету, передчасного старіння [4, 90].

В організмі постійно утворюються активні форми кисню (АФК) [3, 5, 37], які можуть взаємодіяти з різними біологічними сполуками шляхом вільнорадикальних взаємодій. За

впливу екстремальних факторів різного походження (хімічне забруднення, іонізуюче випромінювання, гіпер- і гіпоксія, токсичні речовини, запальні процеси), утворення АФК у живих організмів посилюється [25, 32, 46, 66]. АФК беруть участь у метаболізмі клітин як вторинні месенджери при передачі регуляторного сигналу від міжклітинних сигнальних молекул і їх мембранних рецепторів на внутрішньоклітинні регуляторні системи, які контролюють експресію генів [54, 71]. Окисний стрес будь-якої природи зумовлює швидку реакцію антиоксидантної системи (АОС) [13, 14, 99, 112]. Проявом токсичної дії активованих метаболітів кисню є інтенсифікація реакцій вільнорадикального окиснення, яке є універсальним механізмом, за допомогою чого контролюються найважливіші гомеостатичні фізико-хімічні параметри клітини: в'язкість, вибіркова проникність і цілісність клітинних мембран [38]. За участю вільних радикалів відбувається детоксикація чужорідних сполук, що надходять в організм. У процесі окиснення складні органічні сполуки підлягають деструкції, деполімеризації та деградації. Інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення під дією АФК призводить до посилення процесів ПОЛ, окисної модифікації білків (ОМБ), деструкції нуклеїнових кислот, вуглеводів, що спричиняє структурні та метаболічні порушення у клітинах. Ініціатором цього процесу в більшості випадків виступає  $\text{OH}^-$  – гідроксильний радикал, який здатний приєднувати атом гідрогену від органічних сполук з утворенням органічного вільного радикала ( $\text{RH} + \text{OH} \cdot \rightarrow \text{R} \cdot + \text{H}_2\text{O}$ ) [75].

Однією з основних причин пошкодження і загибелі клітини внаслідок дії АФК на сьогодні вважають інтенсифікацію процесів ПОЛ [26, 27, 45, 67], у результаті чого відбувається окиснення ненасичених жирних кислот, що може бути причиною порушення цілісності та властивостей біологічних мембран. У нормальних умовах процеси окиснення та відновлення збалансовані. У разі збільшеного надходження ксенобіотиків, нераціонального харчування та інших негативних впливів розвивається окиснювальний стрес, для якого характерним є порушення прооксидантного й антиоксидантного балансу та розвиток оксидативних ушкоджень [12].

Дослідження впливу різноманітних фізичних і хімічних чинників на інтенсивність процесів ПОЛ є актуальними у сучасній біофізиці. У процесі розвитку патологічних процесів різко підвищується інтенсивність ліпопероксидації, що робить її універсальним механізмом пошкодження клітинних мембран. Продукти ПОЛ порушують структурну цілісність мембрани клітини, порушують їх осмотичну резистентність і електричний потенціал, окислюють тіолові сполуки і SH-групи білків, порушують структуру нуклеїнових кислот, білків, амінокислот [48]. Таким чином, актуальність дослідження процесів ПОЛ обумовлена важливою патогенетичною роллю вільнорадикального окиснення як потужного фактора мембранодеструкції.

Інтенсифікація процесів ПОЛ у ендоплазматичному та саркоплазматичному ретикулумі може зумовлювати неконтрольований вихід  $\text{Ca}^{2+}$  у цитоплазму, внаслідок чого порушується внутрішньоклітинна передача сигналів, змінюється робота ферментних систем тощо [16].

На сьогодні інтерес дослідників зріс до вивчення механізмів взаємодії АФК з білками [49, 60, 65]. Актуальність цих досліджень зумовлена надзвичайно важливим значенням білків у обмінних процесах живих організмів. Процес окисної модифікації білків у зв'язку з особливостями хімічної будови і структурної організації протеїнів має складний характер, що пов'язано з утворенням великої кількості окиснених продуктів радикальної та нерадикальної природи. Вважається, що вільнорадикальне пошкодження протеїнів має також ланцюгову природу, як і ПОЛ [49, 84, 135]. Встановлено, що при надмірній генера-

ції АФК посилюється денатурація білків, а також утворення амінокислотних радикалів, які далі вступають у вторинну взаємодію зі сусідніми амінокислотними залишками. Усі ці процеси призводять до втрати білками їхньої біологічної активності й порушення обміну речовин [49, 60]. На думку багатьох дослідників, кисневозалежне окиснення білків є раннім індикатором пошкодження органів і тканин [66].

Із літературних даних відомо, що модифікація білкових молекул за дії АФК призводить до утворення додаткових карбонільних груп у бічних ланцюгах амінокислот. Показано, що при ряді патологічних станів саме білки, а не ліпіди та нуклеїнові кислоти, є ефективними пастками генерованих АФК, і їх окисна модифікація розглядається як один із ранніх і надійних маркерів оксидативного стресу [44, 100]. У зв'язку з особливостями структурної організації протеїнів процес ОМБ є складним та специфічним і визначається амінокислотним складом протеїнів. ОМБ може бути пов'язана з порушенням як самого скелета поліпептидного ланцюга, так і окремих амінокислотних залишків з утворенням кількох типів радикалів [28].

Вважається, що деструкція білків є раннім маркером окислювальних пошкоджень тканин, порівняно з ПОЛ, оскільки продукти ОМБ стабільніші порівняно з пероксидами ліпідів, які швидко метаболізують під дією пероксидазі і низькомолекулярних антиоксидантів [35, 49]. Відомо, що відновлення окислених білків практично не відбувається. Вони стають об'єктом для дії специфічних нейтральних і лужних протеаз, активність яких залежить від багатьох факторів [35].

Головними мішенями АФК є залишки цистеїну, гістидину, тирозинів, фенілаланіну, триптофану та метіоніну.  $\text{OH}^\cdot$  та  $\text{O}_2^\cdot$ -радикал не тільки можуть взаємодіяти з амінокислотними залишками, але і окиснювати скелет поліпептидного ланцюга з подальшою фрагментацією. Ступінь пошкодження молекули білка визначається амінокислотним складом, структурною організацією та доступністю амінокислотних залишків для радикальних продуктів [25]. Залежно від хімічної природи АФК ступінь ОМБ може бути різним:  $\text{OH}^\cdot$  здебільшого викликає агрегацію білків, а у комбінації з  $\text{O}_2^\cdot$  — їх фрагментацію [25, 139]. Крім того, вважається, що негативний ефект ОМБ у клітинах пов'язаний із тим, що вони є джерелом вільних радикалів, які виснажують запаси клітинних антиоксидантів. Із даних літератури відомо, що продукти вільнорадикального окиснення білків призводять до окислювального ураження ДНК. При цьому пероксидне окиснення білків є не тільки пусковим механізмом патологічних процесів, а й найбільш раннім показником оксидативного стресу [160].

Як згадувалося вище, пошкоджуючій дії вільних радикалів і пероксидних сполук запобігає АОС захисту. Вивчення механізмів функціонування АОС дає можливість регулювати процеси ПОЛ та ОМБ. АОС включає високомолекулярні (супероксиддисмутаза (СОД, КФ 1.15.1.1), глутатіонпероксидаза (ГПО, КФ 1.11.1.9) і каталаза (КАТ, КФ 1.11.1.6)), глутатіонредуктаза (ГР, КФ 1.8.1.7) та глутатіонзалежні трансферази) і низькомолекулярні антиоксиданти (відновлений глутатіон, вітаміни Е, С, А і каротиноїди та ін.) [119]. Загальною властивістю всіх ферментних антиоксидантів є наявність у їхньому складі іонів змінної валентності, що, залежно від умов, виступають як окисник або відновник. СОД є внутрішньоклітинним ферментом, який бере участь у реакціях дисмутації супероксидного аніон-радикала. ГПО каталізує реакцію окиснення глутатіону, пероксиду водню, а також розкладає гідроперокси ліпідів із малим розміром молекул. КАТ, як і ГПО, каталізує розщеплення пероксиду водню, який утворюється в результаті дії СОД і органічних гідропероксидів ліпідів [78]. Здатність каталази до каталізу вражає: одна молекула ензиму за 1 с розкладає 44 тисячі молекул високореакційного продукту, яким є  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Відновлення

глутатіону відбувається за участю глутатіонредуктази. Глутатіон-S-трансфераза ГТ (К.Ф. 2.5.1.18), використовуючи відновлений глутатіон, відновлює гідрофобні гідропероксиди з великою молекулярною масою, гідропероксиди полінасичених жирних кислот, мононуклеотиди та інші токсичні продукти ПОЛ [78]. ГТ знешкоджують пероксиди шляхом їхньої кон'югації, а також детоксикують ксенобіотики, в тому числі й ліки.

Із даних літератури відомо, що на систему ферментів антиоксидантного захисту впливає вік, сезон і характер живлення [2, 30, 55–58, 119]. Синтез антиоксидантних ферментів та їх активність у тканинах риб значно залежить від вмісту в них мікроелементів Zn, Cu, Mn, які входять до складу СОД і КАТ [155]. Також відомо, що інтенсивність процесів ПОЛ у зародках в'юна низька порівняно з тканиною м'язів дорослого в'юна [52, 69, 70]. Наприклад, у разі інкубації зародків у середовищі Гольтфретера максимальний рівень ПОЛ зафіксовано в перші години розвитку (1–3 год після запліднення) [51, 52, 70]. Проте вже в наступні години інтенсивність цих процесів різко знижується до рівня, властивого незаплідненим яйцеклітинам. Є два характерних періоди (2–3 год і 5–6 год після запліднення), що пов'язані зі змінами інтенсивності вільнорадикальних реакцій. Однак у першому випадку інтенсивність процесів ПОЛ підвищується, а у другому, навпаки, знижується. Відомо, що саме через 2 год починається інтенсивний поділ бластомерів зародків, тому значне зростання процесів вільнорадикального окиснення може бути пов'язане з ефективним мембраногенезом [70]. Окрім того, до шостої години розвитку повністю формується морула, а в бластодермі вміст іонів близький до вмісту іонів у цитозолі диференційованих клітин, що і може впливати на інтенсивність процесів ПОЛ та ефективність функціонування ферментів АОС. Посилення цього процесу через 45 год після запліднення можна пояснити подальшою диференціацією та розвитком зародків, оскільки продукти ПОЛ беруть участь у багатьох внутрішньоклітинних процесах [20, 21, 51].

Після запліднення відбувається структурна перебудова мембран яйцеклітин. Даний процес супроводжується збільшенням текучості ліпідної фази, через 10 хв спостерігається різке її зменшення. Ініціатором структурних змін вважають іони кальцію. Дану гіпотезу підтверджує їхнє багатократне збільшення в цитоплазмі. Це цілком може впливати на стан мембранних ліпідів і на зростання процесів ПОЛ. Існує твердження, що протягом дроблення бластомерів інтенсивність процесів ліпопероксидації, котрі змінюють механічні властивості мембран, залежить як від антиоксидантної системи, так і від перерозподілу  $\text{Ca}^{2+}$  між клітиною і середовищем [17]. Показано, що у процесі окремих клітинних циклів синхронного поділу бластомерів зародків в'юна спостерігається періодичне зростання і зниження кількості вільного  $\text{Ca}^{2+}$  у бластодермі. Вплив антиоксидантів на інтенсивність процесів ПОЛ залежить від концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  в середовищі. У поєднанні з холестерином він здатний змінювати інтенсивність вільнорадикальних реакцій, при цьому корегуючи транспортні властивості й проникність мембран. Періодично змінюються і активність  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-ази. Також під час поділу яйцеклітин морських їжаків, в'юна та інших тварин відбуваються циклічні зміни вмісту SH-груп та інших сполук [17, 63, 64]. Під час останніх стадій ембріогенезу і у личинок деяких видів чорноморських риб збільшується активність ферментів системи антиоксидантного захисту. Схожі тенденції в динаміці активності ферментів спостерігаються у процесі онтогенезу амфібій, ссавців [63, 64].

Авторами відзначене значне зростання інтенсивності процесів ПОЛ у зародків, інкубованих у середовищі з іонами кальцію. Важливо зазначити, що максимум активності процесів ПОЛ є через 3 год після запліднення. Ймовірно, підвищена концентрація кальцію знижує ефективність ендогенних антиоксидантів у перші 2 год розвитку. Через 5 год після

запліднення швидкість реакцій пероксидного окиснення знижується внаслідок витрачання субстратів, про що свідчить зниження вмісту ТБК-активних продуктів у зародках. Із даних літератури відомо, що іони кальцію та магнію є антагоністами щодо їхнього впливу на функціональні параметри зародків в'юна [69]. Дія цих катіонів через 45 год розвитку зародків після запліднення майже не відрізняється від контролю, тоді як зміна їхніх концентрацій в інкубаційному середовищі на перших етапах розвитку суттєво впливає на них [70]. Відомо, що без  $\text{Ca}^{2+}$  неможливе нормальне запліднення яйцеклітин і ранній розвиток зародків [69]. У літературі трапляються дані, що  $\text{Ca}^{2+}$  за нормальних умов можуть зв'язуватися з мембранними ліпідами [13]. Зв'язування  $\text{Ca}^{2+}$  з фосфоліпідами дає змогу регулювати ПОЛ дуже швидко і, що особливо важливо для селективних властивостей біологічних мембран, швидкість процесу може бути різною на досить близьких ділянках мембран [5]. Це необхідно для процесів різних перебудов мембран, що особливо інтенсивно відбуваються під час ембріонального розвитку [17].

Зміни властивостей мембранних білків і ліпідів, котрі здатні обумовлювати зменшення мікров'язкості мембран, зумовлюють підвищення активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази [41]. Припускають, що коливання активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази протягом клітинного циклу пов'язані також зі змінами білок-ліпідного складу плазматичної мембрани [76, 161].

Із літературних даних відомо, що в зародкових мембранах є іонні канали, які відіграють важливу роль у регуляції та підтриманні іонного гомеостазу. Механочутливі катіонні канали, які активуються натягом мембрани, зареєстровано у костистих риб [17, 18, 47, 121] та амфібій [127]. У мембрані ооцитів шпорцевої жаби виявлено потенціалзалежні кальцієві канали, які активуються інозитилтрифосфатом [159],  $\text{Ca}^{2+}$ -залежні  $\text{Cl}^-$ -канали і  $\text{Ca}^{2+}$ -канали L-типу в зародках морських їжаків [83, 124], антагоністом яких є ніфедипін. Для мембран ооцитів *X. laevis* описано натрій- і калійселективні потенціалкеровані, а також калієві канали чутливі до тетраетиламонію [153]. Крім іонних pomp і каналів, у мембранах зародків *X. laevis* наявні такі транспортери, як  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ -котранспортер, чутливий до фуросеміду, буметаніду та діуретиків [123], та  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$ -котранспортер, який чутливий до діуретиків і не функціонує за відсутності в середовищі йонів  $\text{Na}^+$  чи  $\text{Cl}^-$  [146].

Отже, процеси, що відбуваються протягом етапів раннього ембріогенезу, в свою чергу, є результатом взаємопов'язаних змін концентраційних іонних градієнтів, каналної провідності, активного та спряженого іонного транспорту [152].

Беззаперечним є твердження про те, що процеси мембранного транспорту і процеси пероксидного окиснення ліпідів та білків є певним чином взаємопов'язаними, проте не-встановленими залишаються механізми перебігу даних процесів [59].

У літературі немає обґрунтованої інформації про зв'язок процесів пероксидного окиснення та мембранного транспорту в зародках риб [68, 76]. Мембрани зародків, що розвиваються, є важливими центрами морфогенетичних перебудов, істотним елементом яких є періодичні процеси, котрі повторюються при клітинному поділі, що базуються на окисно-відновних і електрофізіологічних процесах [18, 68, 76].

Транспорт іонів через мембрани, який забезпечується роботою АТФ-аз, а саме АТФ-аз Р-типу, є істотним елементом регуляції багатьох важливих клітинних функцій [22]. АТФ-ази Р-типу – це велика родина мультидоменних мембранозв'язаних білків із молекулярною масою 70–150 кДа, які здійснюють активний транспорт специфічних для них катіонів за рахунок енергії гідролізу АТФ практично в усіх живих організмах [62]. Загальновідомо, що у структурі АТФ-аз Р-типу виділяють три цитоплазматичні (А, N і Р) домени і трансмембранний домен [113]. Для цих ферментів характерна наявність 10 гідрофобних  $\alpha$ -спіралей, котрі пронизують мембрану (M1–M10).

АТФ-ази Р-типу розділяють на 5 підродин за гомологією первинних послідовностей і позначають I, II, III, IV і V типи. У кожній підродині ферменти поділяються на підтипи, кожен із яких є специфічним до конкретного іона (субстрату). АТФ-ази типу II і III – найбільш вивчені представники родини. Ферменти, що належать до цих типів АТФ-аз Р-типу, створюють і підтримують трансмембранний потенціал у клітинах тварин і рослин, що зумовлений значною різницею концентрацій іонів по різні боки мембрани. Наявність трансмембранного градієнта концентрацій іонів – одна з необхідних властивостей живої клітини, вона стимулює вторинний активний транспорт цукрів і амінокислот, а також інших малих молекул та іонів [62, 113, 131].

$\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аза саркоплазматичного ретикулу (СР  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аза) належить до підтипу-ПА [113, 144, 145], а  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аза плазматичної мембрани – до підтипу-ПВ. СР  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аза є «архетипом» АТФ-аз Р-типу [117, 145, 153, 154]. Активність АТФ-аз підтипу-ПА у тваринних клітинах регулюється фосфоламбаном, а для підтипу-ПВ характерні С- і N-кінцеві кальмодулін-зв'язуючі регуляторні домени [95, 96, 132].  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ - та  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази епітеліальних клітин шлунка, які заокисляють травний сік, належать підтипу-ПС [107, 110, 122, 156].

Протягом оогенезу спостерігається зниження АТФ-азної активності, паралельно збільшується вміст АТФ. Упродовж дроблення у морських їжаків періодично змінюється активність  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-ази [109]. Клітинний поділ також супроводжується зміною показників внутрішньоклітинних концентрацій іонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  [82, 141],  $\text{Ca}^{2+}$  [87, 128, 129], відбуваються періодичні коливання електричних параметрів, мембранного потенціалу й опору [34].

$\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-аза ( $\text{Na}/\text{K}$ ) – активована аденозинтрифосфатаза, або  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -активована,  $\text{Mg}^{2+}$ -залежна АТФ-аза – найбільш поширений у клітинах тварин представник родини АТФ-аз Р-типу і є наступним за ступенем вивченості представником родини після  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-ази саркоплазматичного ретикулу [107]. Градієнти концентрацій іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  необхідні для формування трансмембранного потенціалу, підтримки клітинного об'єму, вторинного активного транспорту інших речовин [11].

Цей фермент являє собою складний білок, який вбудований у плазматичну мембрану клітини і має центри зв'язування для іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$ , а також активний центр, де здійснюється зв'язування і гідроліз АТФ [11, 130]. Гідролізуючи АТФ, щоб забезпечити енергією активний транспорт іонів,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-аза здійснює складну багатостадійну реакцію, в якій беруть участь іони  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  і  $\text{Mg}^{2+}$ , а також АТФ. Фермент легко змінює свою конформацію (тобто взаємне розташування і упаковку окремих частин молекули білка у просторі) залежно від того, який іон до нього приєднується.

Відомо, що активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази змінюється під дією різних екзогенних і ендогенних факторів, таких як: рН, температура, концентрація АТФ і катіонів  $\text{Mg}^{2+}$  тощо. Ці фактори впливають як на фермент на рівні самого каталітичного циклу, так і на організацію АТФ-ази. Іони магнію сприяють зв'язуванню оубаїну та ванадату з молекулою ферменту. Внутрішньоклітинне співвідношення  $[\text{АТФ}]/[\text{АДФ}]$  розглядають як пусковий механізм роботи  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -помпи. Зміни активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази можуть залежати як від внутрішньоклітинної, так і від зовнішньоклітинної концентрації  $\text{Na}^+$ . Довготривала регуляція, обумовлена збільшенням синтезу  $\alpha$ - і  $\beta$ -субодиниць  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази, спостерігається в деяких видах тканин під дією таких гормонів як альдостерон (ниркові каналці) [91], тироксин (стимулює активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази в багатьох типах тканин) [91, 92]. Також регуляторами ферментативної активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази є протеїнкіназа С та цАМФ-залежна протеїнкіназа (протеїнкіназа А). Фосфорилування  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -помпи протеїнкіназою

С призводить до інгібування активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -помпи. Фосфорилування протеїніназою А АТФ-гідролази залежно від умов спричиняє пригнічення, активування чи відсутність дії цього ферменту.

Дослідження, проведені з жабою *Bufo marinus* показали, що зміни активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази протягом клітинного циклу пов'язані зі змінами білок/ліпідного складу новоутвореної плазматичної мембрани [43]. Зміни іонного гомеостазу запускають метаболічні процеси в ядрі та цитоплазмі зигот і зародків [23]. Електрофізіологічні дослідження свідчать про схожість плазматичної мембрани ооцитів і диференційованих клітин, що пояснюється наявністю в них подібних структур і властивостей [98].

При дослідженні характеру роботи  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази в зародків в'юна показано [47], що її активність змінюється протягом клітинного поділу бластомерів: вона є максимальною в інтерфазі клітинного циклу, а під час мітозу – зменшується [9, 18, 19, 29, 72, 73, 77]. Такі ж зміни активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази відбуваються протягом раннього розвитку зародків морських їжаків *Strongylocentrotus purpuratus* і *Litochinus pictus* [115]. Вивчення роботи  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази зародків морських їжаків [115] дало змогу встановити, що активність цього мембранного ферменту в незаплідненій яйцеклітині та при заплідненні залишаються на одному рівні, а швидке збільшення  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азної активності відбувається від стадії бластули до стадії ранньої гастрული [72, 73, 77]. Проте активність оубайнчутливої АТФ-гідролази залишається незмінною до стадії вилуплення. Подібні зміни  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азної активності до стадії ранньої гастрული описано і для іншого виду морського їжака *Hemicentrotus pulcherrimus* [125]. Отже, зміни  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азної активності мембран характеризуються періодичністю і тісно пов'язані з метаболічними процесами, які відбуваються у цитоплазмі зародкових клітин.

Є докази того, що пошкодження тканин супроводжується збільшенням продукування високореактивних вільних радикалів і спричинює ряд небажаних ефектів, у тому числі інгібування ферментів і модифікацію іонних каналів, транспортерів та мембранних рецепторів [91, 104, 157].  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-аза дуже чутлива до окиснення вільними радикалами [104, 105]. У результаті атаки вільних радикалів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-аза уповільнює активний транспорт іонів і втрачає гідролітичну активність [89, 104].

Одними з важливих транспортних систем є система АТФ-залежних кальцієвих помп, які є характерними для всіх типів еукаріотичних клітин. Усі  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-ази – це АТФ-ази Р-типу (Е1-Е2-типу). Цей фермент завдяки порівняно простому виділенню, очищенню і реконструкції, є дуже зручним об'єктом для дослідження молекулярних механізмів функціонування та регулювання мембранних структур, що використовують вивільнену при гідролізі АТФ хімічну енергію для перенесення іонів через біологічні мембрани, а також тому, що різні ізоформи  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-ази відіграють ключову роль в обміні  $\text{Ca}^{2+}$  переважаючої більшості клітин і тканин [39, 126, 138, 144].

Молекули  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-ази орієнтовані строго певним чином, так що зв'язування іонів кальцію і АТФ відбувається із зовнішнього боку мембрани, а вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  – з внутрішнього. Оскільки перенесення іонів здійснює білкова молекула, то має відбуватися зміна її конформації, а також одночасно відбувається зміна спорідненості центрів зв'язування до іонів кальцію [1].

До складу  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-ази входять 3 глобулярних цитоплазматичних домени, які з'єднані 10–11 трансмембранними сегментами за допомогою спіральних стовбурових ділянок, орієнтованих у цитоплазму. До цитоплазматичних доменів належить домен А – це цитоплазматична петля, до складу якої входять 125 амінокислотних залишків, Р-домен,

який містить залишок аспарагінової кислоти, що фосфорилується під час гідролізу АТФ, і нуклеотид-зв'язуючий домен (N домен) [114, 145]. Останній зв'язує кальмодулін, містить ділянки узгодженого зв'язування протеїнкіназ А та С, а також ділянку алостеричного зв'язування  $\text{Ca}^{2+}$  [102]. У мембранах ендоплазматичного ретикулу фермент утворює димери [106], проте в мономерному стані ензим також зберігає каталітичну функцію.

У літературі активно обговорюється можлива фізіологічна роль оксидантів у регуляції  $\text{Ca}^{2+}$ -сигналу і фосфорилування білків, з якими пов'язані численні біохімічні процеси в клітині.  $\text{Ca}^{2+}$  – відомий вторинний месенджер, який бере участь у регуляції різних біологічних процесів, включаючи скорочення м'язів, ріст клітин тощо [120]. Підвищення рівня  $\text{Ca}^{2+}$  призводить до залучення каскаду реакцій, пов'язаних з активацією кальмодулін-залежних кіназ,  $\alpha$  і  $\beta$  форм протеїнкінази С, тропоніну, кальмодулін-залежної протеїнфосфатази тощо. У присутності оксидантів збільшується транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  через кальцієві канали і пригнічується АТФ-залежна  $\text{Ca}^{2+}$ -помпа.

Відомі експериментальні дані про безпосередній вплив фізіологічних концентрацій оксидантів ( $\text{O}_2^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{OH}^-$ ) на стан  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів і помп, що супроводжується вивільненням кальцію з клітинних депо або із позаклітинного простору в цитоплазму клітин [86, 88, 97]. Так, інгібування  $\text{Ca}^{2+}$ -помпи саркоплазматичного ретикулу за рахунок дії  $\text{O}_2^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  призводить до пасивного руху  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозольний простір і збільшенню цитозольного  $\text{Ca}^{2+}$  [85, 101, 136]. При окисленні 5-10% жирних кислот (ЖК) у мембранних фосfolіпідах саркоплазматичного ретикулу знижується активність  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-ази та NADPH-дегідрогенази [17]. З огляду на вищезазначене, участь деяких представників класу ліпідів у формуванні та проведенні регуляторних сигналів є безперечною, що уможливорює зв'язок організму з навколишнім середовищем.

Оксиданти, що генеруються в системі ксантин-ксантинооксидаза, мають здатність вивільняти  $\text{Ca}^{2+}$  з інозитол-трифосфатидилчутливого депо клітин. Гіпоксантин-ксантинооксидазна система стимулює вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  зі саркоплазматичного ретикулу гладенької мускулатури судин, і цей ефект блокується СОД, але не каталазою [151].

На сьогодні відомо про безпосередню взаємодію  $\text{Ca}^{2+}$ -помп і оксидантів, що супроводжується вивільненням  $\text{Ca}^{2+}$  зі саркоплазматичного ретикулу скелетних та серцевих м'язів. Показано, що  $\text{H}_2\text{O}_2$  впливає на транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  через плазматичну мембрану [149]. Фізіологічні концентрації  $\text{H}_2\text{O}_2$  (3-5 ммоль) збільшують пропускну здатність  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів [79, 147–150], стимулюють вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  зі саркоплазматичного ретикулу свіжоізолюваних міоцитів щура [149, 150].  $\text{H}_2\text{O}_2$  є причиною порушення балансу  $\text{Ca}^{2+}$  в клітинах гладенької мускулатури. Причин цих змін може бути дві: вивільнення кальцію з інозитол-трифосфатидилчутливих депо або зміна вольтаж-залежних каналів за рахунок окислення тіолів. Антиоксиданти, дисульфідвідновлюючі сполуки або блокатори  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів сповільнюють підвищення рівня  $\text{Ca}^{2+}$  при станах окислювального стресу [137]. Синглетний кисень також може впливати на функцію  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів [103, 162].  $\text{Ca}^{2+}$  може надходити і з мітохондрій. Проте у випадку з мітохондріями дуже важко віддиференціювати фізіологічну роль оксидантів у здійсненні клітинної сигналізації від їх токсичної дії [142]. Підвищення концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозолі зумовлено змінами проникності мембран органел. Однак ці зміни не пов'язані з пероксидацією мембранних ліпідів, що приводить до генералізованого збільшення проникності мембран.

Самі продукти ПОЛ можуть викликати підвищення кількості цитозольного  $\text{Ca}^{2+}$  за таким самим механізмом, що й інші оксиданти. Часовий і концентраційно-залежний ефект гідропероксидів ліпідів на внутрішньоклітинну концентрацію  $\text{Ca}^{2+}$  корелює з



інтенсивністю «дихального вибуху» в клітинах, що свідчить про можливу регуляцію цього процесу продуктами ПОЛ.

Здатність гідропероксидів збільшувати концентрацію внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$  пов'язана з окисненням глутатіону й інших тіолів, які взаємодіють з інозитол-трифосфатним рецептором [149]. Показано, що збільшення окисленого глутатіону призводить до вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  з інозитол-1,4,5-трифосфатидилчутливого депо в ендотеліальних клітинах легеневої тканини [101].

Джерелом цитозольного  $\text{Ca}^{2+}$ , окрім ендогенних депо, може бути і позаклітинний кальцій. У процесах регуляції рівня  $\text{Ca}^{2+}$  може брати участь кальмодулін, впливаючи на активність мембранної  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-ази.  $\text{H}_2\text{O}_2$  вибірково окислює метіонінові залишки в положенні 146 і 147 у С-термінальній ділянці кальмодуліну і знижує кальмодулін-залежну активацію мембранної  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-ази [163].

Клітинний поділ супроводжується змінами таких періодичних показників, як кількість тіолових груп, що вперше виявлено у морських їжаків [61, 133], ТМП [8, 18, 34], внутрішньоклітинних концентрацій іонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  [6, 7, 82] та  $\text{Ca}^{2+}$  [81, 82, 87, 111, 128, 129, 133, 134, 143].

Основним чинником збільшення кількості кальцію протягом клітинних поділів зародків більшість дослідників вважають АТФ-залежний транспорт іонів кальцію через мембрану.  $\text{Ca}^{2+}$  відіграє важливу роль у реалізації сигналу від цитоплазматичної мембрани до біосинтетичного апарату заплідненої яйцеклітини. Основна роль кальцієвого сигналу в заплідненні полягає в активації регуляторів клітинного циклу, таких як *cdk1* і циклін [159]. Під час активації запліднення в цитоплазмі яйцеклітини відбувається збільшення концентрації вільного кальцію. Це, у свою чергу, стимулює зв'язування значної його кількості ліпідами клітинних мембран, що пришвидшує їхнє пероксидне окислення [8]. Не виключено, що саме ця властивість кальцію відіграє важливу роль у процесах структурно-функціональної перебудови мембран, що особливо інтенсивно відбуваються протягом раннього ембріогенезу. Проте високі концентрації внутрішньоклітинного кальцію можуть запускати не лише активацію, а й також інгібування процесів ПОЛ [52]. Існує гіпотеза, що регуляція мітозу пов'язана зі змінами концентрації  $\text{Ca}^{2+}$ , оскільки цей катіон бере участь в організації мітотичного апарату. Максимальне збільшення концентрації кальцію проходить перед початком мітозу та незначно переважає підвищення кількості цАМФ у про- та метафазах клітинного циклу.

Важливість кальцієвої сигналізації при заплідненні не підлягає сумніву. Механізм кальцієвої сигналізації може мати важливе значення в подальшому процесі розвитку [31].

Функціонування кальцієвих pomp ендоплазматичного ретикулуму та плазматичної мембрани зазнає модулюючого впливу з боку зовнішньоклітинних і внутрішньоклітинних факторів. Деякі дослідники вважають, що регуляція  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-ази відбувається за рахунок кислих фосfolіпідів чи поліненасичених жирних кислот, протеїнази А та С. Відомо, що протеїнази шляхом фосфорилування білкових молекул модулюють активність багатьох трансмембранних білків плазматичної мембрани [80, 94, 108].

Відомо, що інсулін активує  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азу, але інгібує  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азу, а це призводить до прискорення обміну іонів  $\text{Na}^+$  на  $\text{Ca}^{2+}$  [118]. Іншими регуляторами активності ферменту в клітині вважають кількість SH-груп, НАД та НАДН [10, 116].

Існування складної системи контролю концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  забезпечує не тільки регуляцію клітинного метаболізму, але й закономірний зв'язок між метаболізмом та динамічними мембраноспряженими процесами в ранньому розвитку тварин. Тому можна

припустити, що зміни активності даних систем можуть викликати різноманітні клітинні ефекти та впливати на розвиток організму загалом.

Активність багатьох мембранних ферментів, включаючи  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азу і  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азу, істотно залежить від в'язкості й хімічної природи навколишніх ліпідів. Так, наприклад, змінюючи фосфоліпідний склад везикул, у які вмонтовано  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-ази, можна помітно впливати на активність ферменту, причому чим вища текучість (величина, зворотна в'язкості) ліпідного бішару ліпосом, тим вища швидкість гідролізу АТФ [15, 16].

При зміні температури одночасно змінюються плинність ліпідного шару у везикулах і активність  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-ази. Було також показано, що при збільшенні в'язкості ліпідного шару мембран, викликаному окисленням фосфоліпідів, відбувається зниження активності ферменту.

У живих клітинах зміни ліпідного складу мембран (наприклад, складу жирних кислот у молекулах фосфоліпідів, включення холестерину або окислення мембранних ліпідів) також можуть впливати на в'язкість ліпідного шару і тим самим на активність  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-ази. Можна припустити, що підвищення в'язкості клітинних мембран, зважаючи на надлишок холестерину або пероксидного окиснення, може призвести до погіршення роботи ферментних систем, що здійснюють транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  з клітини, і в результаті цього до підвищення концентрації цих іонів у клітинному соці зі всіма наслідками.  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аза дуже чутлива до ПОЛ, при якому відбувається окислення SH-груп, що входять в активний центр ферменту. Зіпсована таким чином  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аза перестає качати іони кальцію. З помпи вона перетворюється на канал для кальцію, через який ці іони починають переноситися не з цитозолу в депо, як їм належить, а навпаки – з депо, де їх концентрація вища, в клітинний сік, де їх концентрація нижча [15, 16].

Практично у всіх типах клітин спостерігаються періодичні зміни концентрації цитоплазматичного  $\text{Ca}^{2+}$  – від  $10^{-8}$ - $10^{-7}$  М до  $10^{-6}$ - $10^{-5}$  М, які індукуються різними фізіологічно активними агентами і забезпечують, регулюють або, принаймні, супроводжують прояв основних функцій клітин [15, 16].

Отже, процеси, що відбуваються в клітині протягом раннього ембріогенезу, є результатом взаємопов'язаних змін концентраційних іонних градієнтів, провідності іонних каналів, активного та спряженого іонного транспорту, процесів ПОЛ і ОМБ, та функціонування ферментів АОС. Хоча ці процеси є добре вивченими у нормі, залишається невідомою дія різних окисних сполук, наприклад  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{NaClO}$  тощо, на розвиток зародка та мембранопов'язані процеси, які відбуваються в цей період. Актуальність дослідження даних речовин пов'язана з використанням їх у медицині для лікування токсикозів різного походження.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдоніна П. В., Ткачук В. А. Рецептори і внутрішньоклітинний кальцій. М.: Наука, 1994. С. 50.
2. Арманица Н. М. К вопросу биоиндикации природных вод на рыбах // II Всесоюз. конф. по рыбхоз. токсикологии. СПб.: Б.и., 1991. Т.1. С. 29–30.
3. Бабак О. Я. Хронические гепатиты и обмен липидов // Здоров'я України. 2004. № 10 (95). С. 4.
4. Барабой В. А. Биоантиоксиданты. К.: Книга плюс, 2006. 460 с.
5. Барабой В. А. Механизмы стресса и ПОЛ // Успехи совр. биологии. 1991. Т. 111. №5. С. 922–930.

6. Бериташвили Д. Р., Квасилашвили И. Ш., Ротт Н. Н., Игнатъева Г. М. Накопление калия в развивающейся бластодерме форели // Онтогенез. 1970. Т. 1. № 6. С. 628–630.
7. Бериташвили Д. Р., Ротт Н. Н. Накопление калия в развивающейся бластодерме карпа // Онтогенез. 1973. Т. 4. № 4. С. 424–426.
8. Божкова В. П., Квасилашвили И. Ш., Чайлахян Л. М. Некоторые электрофизиологические характеристики дробящегося яйца аксолотля // Цитология. 1974. Т. 16. С. 590–596.
9. Бойко Н. М., Целевич М. В., Санагурський Д. І. Активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази мембран зародків в'юна (*Misgurnus fossilis* L.) за дії катіонів важких металів // Укр. біохім. журнал. 2004. Т. 76. № 2. С. 22.
10. Болдырев А. А. Биологические мембраны и транспорт ионов. М.: Изд-во МГУ, 1985. 208 с.
11. Болдырев А. А., Твердислов В. А. Молекулярная организация и механизм функционирования  $\text{Na}$ -насоса. М.: ВИНТИ, 1978. 156 с.
12. Ванханен В. В., Ванханен В. Д. Учение о питании. Донецк: Донеччина, 2000. 343 с.
13. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. ПОЛ в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 252 с.
14. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах // Сорос. обр. журнал. 2000. № 12. С. 13–19.
15. Владимиров Ю. А. Кальциевые насосы живой клетки // Сорос. обр. журнал. 1998. № 3. С. 20–27.
16. Владимиров Ю. А., Ритов В. Б. Механизм работы  $\text{Ca}$ -транспортной АТФ-азы в мембранах саркоплазматического ретикулаума. Биомембраны: структура, функции, медицинские аспекты. Рига: Зинатне, 1981. С. 22–47.
17. Геннис Р. Биомембраны: молекулярная структура и функции / пер. с англ.. М.: Мир, 1997. 624 с.
18. Гойда Е. А. Биофизические аспекты раннего онтогенеза животных. К.: Наук. думка, 1993. 224 с.
19. Гойда Е. А., Медына И. Р., Чабан В. В., Тызьо Р. В. Роль активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы и уровня рН в регуляции ионной проводимости мембран эмбриональных клеток // Цитология. 1990. Т. 32. № 9. С. 924–925.
20. Головчак Н. П., Коцюмбас Г. І., Бішко О. І., Санагурський Д. І. Прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз печінки птиці за дії гіпохлориту натрію різних концентрацій // Фізика живого. 2011. Т. 18. № 2. С. 146–152.
21. Головчак Н. П., Тарновська А. В., Бура М. В. та ін. Прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз зародків в'юна за дії низькоінтенсивного лазерного опромінення // Фізика живого. 2009. Т. 17. № 1. С. 76–81.
22. Гудвин Б. Аналитическая физиология клеток и развивающихся организмов. М.: Мир, 1978. 237 с.
23. Данко И. М. Роль одновалентных катионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  в регуляции клеточной пролиферации и биосинтеза макромолекул // Успехи соврем. биологии. 1984. Т. 97. № 3. С. 366–377.
24. Деев А. И., Осис Ю. Г., Формазюк В. Е. и др. Увеличение содержания воды в липидной фазе липопротеидов при перекисном окислении // Биофизика. 1983. Т. 28. № 4. С. 629–631.
25. Дубиніна О. Ю. Окиснювальний стрес і окиснювальна модифікація білків // Мед. хімія. 2001. Т. 3. № 2. С. 5–12.

26. Дубинина Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб.: Мед. пресса, 2006. 400 с.
27. Дубинина Е. Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состоянии окислительного стресса // Вопр. мед. химии. 2001. Т. 76. № 6. С. 136–141.
28. Дубинина Е. Е., Пустыгина А. В. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях // Укр. біохім. журнал. 2008. Т. 80. № 6. С. 5–18.
29. Зинь А. Р., Мандзинець С. М., Головчак Н. П. та ін. Зміни активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази мембран зародків в'юна *Misgurnus fossilis* L. впродовж раннього ембріогенезу за дії гіпохлориту натрію в різних концентраціях // Біологічні студії / *Studia Biologica*. 2011. Т. 5. № 3. С. 59–66.
30. Зинь А. Р., Головчак Н. П., Тарновська А. В. та ін. Вплив гіпохлориту натрію на про-оксидантно-антиоксидантний гомеостаз зародків в'юна протягом раннього ембріогенезу // Біологічні студії / *Studia Biologica*. 2012. Т. 6. № 1. С. 67–76.
31. Зинь А. Р., Головчак Н. П., Мандзинець С. М. Сумарна активність  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-ази мембран зародків в'юна упродовж раннього ембріогенезу за дії гіпохлориту натрію // Експер. та клінічна фізіологія і біохімія. 2012. № 2 (58). С. 39–44.
32. Калинина Е. В., Чернов Н. Н., Саприн А. Н. та ін. Изменение экспрессии генов антиоксидантных ферментов, гемоксигеназы-1, bcl-2, bcl-xl и уровня активных форм кислорода при формировании резистентности опухолевых клеток к доксорубину // Биохимия. 2006. Т. 71. Вып. 11. С. 1475–1487.
33. Капля А. А., Кравцов А. В. Изоформы каталитической субъединицы  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы в тканях животных // Укр. біохім. журнал. 1990. Т. 62. № 3. С. 17–28.
34. Квавилашвили И. Ш., Божкова В. П., Чайлахян Л. М. Периодические изменения сопротивления и мембранного потенциала яиц вьюна *Misgurnus fossilis*, сопровождающие деления дробления // Онтогенез. 1971. Т. 2. № 4. С. 425–430.
35. Кличханов Н. К., Исмаилова Ж. Г., Эмирбеков Э. З. Интенсивность окислительной модификации белков плазмы крови при гипотермии и на фоне введения даларгина // Бюлл. экпер. биологии и медицины. 2001. № 31 (3). С. 281–283.
36. Коган А. Х., Кудрин А. И., Николаев С. М. Свободнорадикальное окисление в норме и патологии. М.: Наука, 1978. С. 71–74.
37. Кольман Я., Рем К. Г. Наглядная биохимия. М.: Мир, 2000. 469 с.
38. Коршун М. М., Колесова Н. А., Ткаченко І. І. та ін. Закономірності вільнорадикального окислення та енергетичного обміну в життєвоважливих органах експериментальних тварин при тривалій поєднаній дії малих доз іонізуючої радіації та хімічних забруднювачів ґрунту // Совр. проблемы токсикологии. 2001. № 1. С. 32–38.
39. Костерин С. О. Транспорт кальция в гладких мышцах. К.: Наук. думка, 1990. 216 с.
40. Курський М. Д., Кучеренко С. М. Біомембранологія. К.: Вища школа, 1993. 259 с.
41. Курята А. В., Недзвецкий В. С. Полипептидный и липидный состав мембран эритроцитов у пациентов с гипертонической болезнью с различной активностью  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  АТФ-азы // Укр. мед. часопис. 1999. № 3. С. 138–141.
42. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. 2000. Т. 40. № 7. С. 48–61.
43. Лопина О. Д.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ - АТФ-аза: структура, механизм и регуляция активности // Биолог. мембраны. 1999. Т. 16. № 6. С. 584–603.

44. Луцак В. И. Свободнорадикальное окисление белков и его связь с функциональным состоянием организма // Биохимия. 2007. Т. 72. № 8. С. 995–1017.
45. Луцак В. И., Багнюкова Т. В., Лужна Л. И. Показники оксидативного стресу. 2. Пероксиди ліпідів // Укр. біохім. журнал. 2006. Т. 78. № 5. С. 113–119.
46. Ляхович В. В., Вавилин В. А., Зенков Н. К. Активная защита при окислительном стрессе. Антиоксидант-респонсивный элемент // Биохимия. 2006. Т. 71. Вып. 9. С. 1183–1197.
47. Медына И. Р., Гойда Е. А., Брежестовский П. Д. Механочувствительные калиевые каналы – один из факторов колебаний потенциала покоя в раннем эмбриогенезе вьюна // Биологические мембраны. 1988. Т. 5. № 9. С. 960–969.
48. Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 556 с.
49. Мецшиен І. Ф., Польовий В. П. Механізм окиснювальної модифікації білків // Бук. мед. вісник. 1999. Т. 3. № 1. С. 196–205.
50. Модянов Н. Н., Аристархова Е. А., Кочергинская С. А. Структурные основы функционирования  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -насоса // Биол. мембраны. 1988. Т. 5. № 4. С. 341–383.
51. Мукалов И. О. Перекисное окисление липидов в раннем эмбриогенезе вьюна: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Тбилиси, 1986. 24 с.
52. Мукалов И. О., Гойда Е. А., Кусень С. И., Данилевич Н. И. Перекисное окисление липидов на раннем эмбриогенезе вьюна // Биофизика. 1984. Т. 29. № 1. С. 60–64.
53. Обухова Л. К., Эмануэль И. М. Молекулярные механизмы замедления старения антиоксидантами // Итоги науки и техники. 1984. Т. 4. С. 44–80.
54. Октябрьский О. Н., Смирнова Г. В. Редокс-регуляция клеточных функций // Биохимия. 2007. Т. 72. Вып. 2. С. 158–174.
55. Олексюк Н. П., Янович В. Г. Активність про- і антиоксидантних систем у печінці прісноводних риб у різні пори року // Укр. біохім. журнал. 2010. Т. 82. № 3. С. 41–48.
56. Олексюк Н. П., Янович В. Г. Вплив сезону на перекисне окиснення у тканинах ставкових риб // Біологія тварин. 2003. Т. 8. № 1–2. С. 180–183.
57. Олексюк Н. П., Янович В. Г. Вплив сезону на активність антиоксидантних ферментів у тканинах коропа // Біологія тварин. 2006. Т. 8. № 1–2. С. 145–148.
58. Олексюк Н. П., Янович В. Г. Вплив сезону на активність системи антиоксидантного захисту в печінці і скелетних м'язах товстолобика // Біологія тварин. 2007. Т. 9. № 1–2. С. 123–126.
59. Осипов А. Н., Савов В. М., Яхьяев А. В. и др. Исследование радикалов, образующихся при взаимодействии органических гидроперекисей с ионами железа, методом спиновых ловушек // Биофизика. 1984. Т. 29. № 4. С. 533–536.
60. Прохоров Д. В., Притуло О. А. Молекулы средней массы — маркер эндогенной интоксикации у больных микробной экземой // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. 2001. № 1 (4). С. 95–97.
61. Ротт Н. Н. Клеточные циклы в раннем эмбриональном развитии. М.: Наука, 1987. 207 с.
62. Рубцов А. М. Са-АТРаза саркоплазматического ретикулула: молекулярная организация, механизм функционирования и особенности регуляции активности // Успехи биол. химии. 2005. Т. 45. С. 235–268.
63. Руднева-Титова И. И. Изменения активности антиоксидантных ферментов в процессе раннего онтогенеза некоторых видов черноморских рыб // Укр. біохім. журнал. 1995. Т. 67. № 1. С. 92–95.

64. Руднева-Титова И. И. Соотношение активности антиоксидантных ферментов и процессов перекисного окисления липидов в эмбриогенезе черноморского бычка-кругляка // Онтогенез. 1994. Т. 25. № 3. С. 13–20.
65. Рябов Г. Я., Азизов Ю. М., Дорохов С. И. и др. Окислительная модификация белков плазмы крови у больных в критических состояниях // Анестезиол. и реаниматол. 2000. № 2. С. 72–75.
66. Саприн А. Н., Калинина Е. В. Окислительный стресс и его роль в механизмах апоптоза и развития патологических процессов // Усп. биол. химии. 1999. Т. 39. С. 289–326.
67. Семчишин Г., Багнюкова Т., Луцк В. Участие регулона soxRS в ответе *Esherichia coli* на окислительный стресс, индуцированный перекисью водорода // Биохимия. 2005. Т. 70. Вып. 11. С. 1506–1513.
68. Слепцова Л. А., Неклюдова И. В., Корвин-Павловская Е. Г. и др. Вьюн – объект экспериментально-эмбриологических исследований на кафедре эмбриологии // Онтогенез. 2000. Т. 31. № 5. С. 338–342.
69. Тарновська А. В., Санагурський Д. І. Вплив йонів кальцію, магнію та високомолекулярних сполук на виживання зародків риб // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. біол. 2002. Вип. 31. С. 3–14.
70. Тарновська А., Смалюх Г., Санагурський Д. Інтенсивність процесів ліпопероксидації у зародках в'юна (*Misgurnus fossilis* L.) під впливом катіонів кальцію, магнію та антибіотиків класу фторхінолонів // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. біол. 2003. Вип. 34. С. 19–25.
71. Турнаев К. Т. Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов // Биохимия. 2002. Т. 67. Вып. 3. С. 339–352.
72. Целевич М. В., Мандзинець С. М., Санагурський Д. І.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азна активність мембран зародків в'юна *Misgurnus fossilis* L. при дії антибіотиків // Фізіол. журнал. 2004. Т. 50. № 5. С. 64–68.
73. Целевич М. В., Фафула Р. В., Галан М. Б., Санагурський Д. І. Ідентифікація  $\text{Ca}^{2+}$ -активованої,  $\text{Mg}^{2+}$ -залежної АТР-гідролазної ферментативної активності мікросомної фракції мембран зародків в'юна (*Misgurnus fossilis* L.) // Укр. біохім. журнал. 2007. Т. 79. № 1. С. 53–57.
74. Чернышов В. И. Синдром липопероксидации у гидробионтов: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Тбилиси, 1991. 47 с.
75. Шаповал Г. С., Громовая В. Ф. Механизмы антиоксидантной защиты организма при действии активных форм кислорода // Укр. біохім. журнал. 2003. Т. 75. № 2. С. 5–13.
76. Юшина О. Перекисне окиснення ліпідів і мембранний транспорт у зародках холоднокровних // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. біол. 2009. Вип. 49. С. 3–12.
77. Яремкевич О., Перун М., Целевич М. та ін.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азна активність зародків в'юна *in vitro* за впливу поверхнево-активного полімеру // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. біол., 2008. Вип. 47. С. 32–41.
78. Arthur J. R. Functional indicators of iodine and selenium status // Proc. Nutr. Soc. 1999. N 58. P. 507–512.
79. Boraso A., Williams A. J. Modification of the gating of the cardiac sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ -release channel by  $\text{H}_2\text{O}_2$  and dithiothreitol // Am. J. Physiol. 1994. Vol. 267. N3. (Pt 2). P. H1010-1016.
80. Bruce J. I., Yule D. I., Shuttleworth T. J.  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent protein kinase-A modulation of the plasma membrane  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase in parotid acinar cells // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277. N 50. P. 48172–48181.

81. *Busa W. B., Nuccitelli R.* An elevated free cytosolic  $\text{Ca}^{2+}$  wave follows fertilization in eggs of the frog, *X. laevis* // *J. Cell Biol.* 1985. Vol. 100. N 4. P. 1325–1329.
82. *Ciapa B., de Renzis G., Girard J. P., Payan P.* Sodium-potassium exchange in sea urchin egg. I. Kinetic and biochemical characterization at fertilization // *J. Cell Physiol.* 1984. Vol. 121. N 1. P. 235–242.
83. *Dale B., Yazaki I., Tosti E.* Polarized distribution of L-type calcium channels in early sea urchin embryos // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1997. Vol. 273. N 3. P. 822–825.
84. *Davies K. J. A., Delsignore M. E., Lin S. W.* Protein damage and degradation by oxygen radicals. II. Modification of amino acids // *J. Biol. Chem.* 1987. Vol. 262. N 20. P. 9902–9907.
85. *Dreher D., Jornot L., Junod A. F.* Effects of hypoxanthine-xantine oxidase on  $\text{Ca}^{2+}$  stores and protein synthesis in human endothelial cells // *Circ. Res.* 1995. Vol. 76. N 3. P. 388–395.
86. *Doan T. N., Gentry D. L., Taylor A. A.* et al. Hydrogen peroxide activates agonist-sensitive  $\text{Ca}^{2+}$ -flux pathways in canine venous endothelial cells // *Biochem. J.* 1994. Vol. 297. N 1. P. 209–215.
87. *Dupont G., Golbeter A.* Oscillations et ondes de calcium intracellulaire // *Bul. Groupe Etude rythmes biol.* 1993. Vol. 25. N 4. P. 92.
88. *Elliott S. J., Meszarov J. G., Schilling W. P.* Effect of oxidant stress on calcium signaling in vascular endothelial cells // *Free Radic. Biol. Med.* 1992. Vol. 13. N 6. P. 635–650.
89. *Elmoselhi A. B., Butcher A., Samson S. E.* et al. Free radicals uncouple the sodium pump in pig coronary artery // *Am. J. Physiol.* 1994. Vol. 266. P. C720–C728.
90. *Erin A. N., Gulyaeva N. V., Nikushkin E. V.* Free-radical mechanisms in cerebral pathologies (Review) // *Bull. Eksp. Biol. Med.* 1994. Vol. 118. N 4. P. 1045–1049.
91. *Ewart H. S., Klip A.* Hormonal regulation of the  $\text{Na}^{+}$ - $\text{K}^{+}$ -ATPase: mechanisms underlying rapid and sustained changes in pump activity // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 1995. Vol. 269. P. C295–C311.
92. *Feng J., Orłowski J.* Identification of a functional thyroid hormone response element in the upstream flanking region of the human  $\text{Na},\text{K}$ -ATPase beta 1 gene // *Nucl. Acid. Res.* 1993. Vol. 21. N 11. P. 2619–2626.
93. *Fielding C. J., Fielding P. E.* Membrane cholesterol and the regulation of signal transduction // *Biochem. Soc. Trans.* 2004. Vol. 32. P. 65–69.
94. *Furukawa K., Tawada Y., Shigekawa M.* Protein kinase C activation stimulates plasma membrane  $\text{Ca}^{2+}$  pump in cultured vascular smooth muscle cells // *J. Biol. Chem.* 1989. Vol. 264. N 9. P. 4844–4849.
95. *Geering K.* The functional role of  $\beta$  subunits in oligomeric P-type ATPases // *J. Bioenerg. Biomembr.* 2001. Vol. 33. P. 425–438.
96. *Geisler M., Koenen W., Richter J., Schumann J.* Molecular aspects of higher plant P-type  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPases // *Biochem. Biophys. Acta.* 2000. Vol. 1456. P. 52–781.
97. *Grover A. K., Samson S. E., Fomin V. P.* Peroxide inactivates calcium pumps in pig coronary artery // *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 263. N 2. (Pt 2). P. H537–H543.
98. *Hagiwara S., Ozawa S., Sand O.* Voltage clamp analysis of two inward current mechanisms in the egg cell membrane of a starfish // *J. Gen. Physiol.* 1975. Vol. 65. N 5. P. 617–644.
99. *Haila K.* Effects of carotenoids and carotenoid-tocopherol interaction on lipid oxidation in vitro // *Dissertation.* 1999. EKT series 1165. Univ. of Helsinki, Finland.
100. *Halliwell B., Packer L.* Eds., *Philipko L.* et al. Free Radical in the brain. Aging, neurological and mental disorders. Springer-Verlag, Berlin, N.Y., London, 1992. P. 21–40.
101. *Henschke P. N., Elliott S. J.* Oxidized glutathione decreases luminal  $\text{Ca}^{2+}$  content of the endothelial cell Ins (1,4,5)  $\text{P}_3$ -sensitive  $\text{Ca}^{2+}$  store // *Biochem. J.* 1995. Vol. 312. (Pt 2). P. 485–489.

102. Hofmann E., James P., Vorherr T. et al. The C-terminal domain of the plasma membrane  $\text{Ca}^{2+}$ -pump contains 3 high affinity  $\text{Ca}^{2+}$ -binding sites // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268. N 14. P. 10252–10259.
103. Holmberg S. R., Cumming D. V., Kusama Y. et al. Reactive oxygen species modify the structure and function of the cardiac sarcoplasmic reticulum calcium-release channel // *Cardioscience.* 1991. Vol. 2. N 1. P. 19–25.
104. Huang W.-H., Wang Y., Askari A. Na, K –ATPase: inactivation and degradation induced by oxygen radicals // *Int. J. Biochem.* 1992. Vol. 24. P. 621–626.
105. Huang W.-H., Wang Y., Askari A. et al. Different sensitivities of the  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase isoforms to oxidants // *Biochim. Biophys. Acta, Biomembranes.* 1994. Vol. 1190. N 1. P. 108–114.
106. Hymel L., Maurer A., Berenski C. et al. Target size of calcium pump protein from skeletal muscle sarcoplasmic reticulum // *J. Biol. Chem.* 1984. Vol. 259. N 14. P. 4890–4895.
107. Jorgensen P., Hakansson K., Karlsh S. Structure and mechanism of  $\text{Na},\text{K}$ -ATPase: functional sites and their interactions // *Annu. Rev. Physiol.* 2003. Vol. 65. P. 817–849.
108. Imai S., Yoshida Y., Sun H. T. Sarcolemmal ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ )-ATPase of vascular smooth muscle and the effects of protein kinases thereupon // *J. Biochem.* 1990. Vol. 107. N 5. P. 755–761.
109. Ishida K., Yasumasu I., Suzuki A. Cyclic AMP shortens mitotic phase of sea urchin egg cleavage cycle // *Cell Differ. Suppl.* 1985. P. 119.
110. Kaplan J. H. Biochemistry of  $\text{Na},\text{K}$ -ATPase // *Annu. Rev. Biochem.* 2002. Vol. 71. P. 511–535.
111. Keating T. J., Cork R. J., Robinson K. R. Intracellular free calcium oscillations in normal and cleavage-blocked embryos and artificially activated eggs of *Xenopus laevis* // *J. Cell Sci.* 1994. Vol. 107. N 8. P. 2229–2237.
112. Kim M. S., Kim M. K., Kim K. S. et al. Cytotoxicity of 1,2-diacetylbenzene in human neuroblastoma SHSY5Y cells is mediated by oxidative stress // *Toxicol.* 2008. Vol. 243. N 1–2. P. 216–223.
113. Kuhlbrandt W. Biology, structure and mechanism of P-type ATPases // *Nature.* 2004. N 5. P. 282–295.
114. Lee A. G. A calcium pump made visible // *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2002. Vol. 12. P. 547–554.
115. Leong P. K., Manahan D. Metabolic importance of  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase activity during sea urchin development // *J. Exp. Biol.* 1997. Vol. 200. N 15. P. 2881–2892.
116. Lim D., Kyojuka K., Gragnaniello G. et al.  $\text{NAADP}^+$  initiates the  $\text{Ca}^{2+}$  response during fertilization of starfish Oocytes // *FASEB J.* 2001. Vol. 15. N 12. P. 2257–2267.
117. Ma J. J., Pan Z. Junctional membrane structure and store operated calcium entry in muscle cells // *Front. Biosci.* 2003. Vol. 8. P. D242–D255.
118. Maller J. L., Koontz J. M. A study of the induction of cell division in amphibian oocytes by insulin // *Dev. Biol.* 1981. Vol. 85. N 2. P. 309–316.
119. Martines-Alvarez R. M., Morales A. E., Sanz A. Antioxidant defenses in fish: biotic and abiotic factors // *Rev. Fish Biol. Fish.* 2005. Vol. 15. N 1. P. 75–88.
120. McDonald T., Sachs H., Orr C. et al. External potassium and baby hamster kidney cells: intracellular ions, ATP, growth, DNA-synthesis and membrane potential // *Develop. Biol.* 1972. Vol. 28. N 1. P. 290–303.
121. Medina I., Bregestovski P. Sensitivity of stretch-activated  $\text{K}^+$  channels changes during cell-cleavage cycle and may be regulated by camp-dependent protein kinase // *Proc. Roy Soc. London.* 1991. Vol. 245. N 1278. P. 95–102.
122. Mense M., Rajendran V., Blostein R., Caplan M. J. Extracellular domains, transmembrane segments, and intracellular domains interact to determine the cation selectivity of  $\text{Na},\text{K}$ - and gastric  $\text{H},\text{K}$ -ATPase // *Biochem.* 2002. Vol. 41. P. 9803–9812.



123. Mercado A., de los Heros P., Vázquez N. et al. Functional and molecular characterization of the K-Cl cotransporter of *Xenopus laevis* oocytes // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001. Vol. 281. N 2. P. 670–680.
124. Missiaen L., Taylor C. W., Berridge M. J. Spontaneous calcium release from inositol triphosphate-sensitive calcium stores // *Nature.* 1991. Vol. 352. N 6332. P. 241–244.
125. Mitsunaga-Nakatsubo K., Fujiwara A., Yasumasu L. Change in the activity of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase in embryos on the sea urchin, *Hemicentrotus pulcherrimus*, during early development // *Dev. Growth. Differ.* 1992. Vol. 34. N 4. P. 379–385.
126. Moller J. V., Juul B., Le Maire M. Structural organization, ion transport, and energy transduction of P- type ATPases // *Biochim. Biophys. Acta.* 1996. N 286. P. 1–51.
127. Morris C. E. Mechanosensitive ion channels // *J. Membr. Biol.* 1990. Vol. 113. N 2. P. 93–107.
128. Muto A., Kumo S., Inoue T. et al. Calcium waves along the cleavage furrows in cleavage-stage *Xenopus* embryos and its inhibition by heparin // *J. Cell Biol.* 1996. Vol. 135. N 1. P. 181–190.
129. Nixon V. L., McDougall A., Jones K. T. Ca<sup>2+</sup> oscillations and the cell cycle at fertilisation of mammalian and ascidian eggs // *Biol. Cell.* 2000. Vol. 92. N 3–4. P. 187–196.
130. Noguchi S., Higashi K., Kawamura M. A possible role of the beta subunit of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase on the biogenesis of the enzyme // *J. UOEH.* 1990. Vol. 12. N 1. P. 67–75.
131. Okamura H., Yasuhara J. C., Fambrough D. et al. M. P-type ATPases in *Caenorhabditis* and *Drosophila*: implications for evolution of the P-type ATPase subunit families with special references to the Na,K-ATPase and H,K-ATPase subgroup // *J. Membr. Biol.* 2002. Vol. 191. P. 13–24.
132. Petzelt C. Further evidence that Ca – activated ATP-ase is connected with the cell cycle // *Ibid.* 1972. Vol. 74. N 1. P. 156–162.
133. Rebhun L. I. Cyclic nucleotides, calcium, and cell division // *Int. Rev. Cytol.* 1977. Vol. 49. P. 1–54.
134. Rebhun L. I. Calcium, sulfhydryls and the mitotic apparatus // *Amer. Zool.* 1976. Vol. 16. N 3. P. 469–482.
135. Requena J. R., Fu M. X., Ahmed M. U. et al. Quantification of malondialdehyde and 4-hydroxynonenal adducts to lysine residues in native and oxidized human low-density lipoprotein // *Biochem. J.* 1997. Vol. 322. N 1. P. 317–325.
136. Rooney T. A., Renard D. C., Sass E. J. et al. Oscillatory cytosolic calcium waves independent of stimulated inositol 1,4,5-triphosphate formation in hepatocytes // *J. Biol. Chem.* 1991. Vol. 266. N 19. P. 12272–12282.
137. Roveri A., Coassin M., Maiorino M. et al. Effect of hydrogen peroxide on calcium homeostasis in smooth muscle cells // *Arch. Biochem. Biophys.* 1992. Vol. 297. N 2. P. 265–270.
138. Salvador J. M., Mata A. M. Characterization of intracellular and the plasma membrane Ca<sup>2+</sup>-ATPases in fractionated pig brain membrane using calcium pumps inhibitors // *Arch. of Biochem. & Biophys.* 1998. Vol. 351. N 2. P. 272–278
139. Shacter E. Y. Quantification and significance of protein oxidation in biological samples // *Drug metabolism reviews.* 2000. Vol. 32. N 3–4. P. 307–326.
140. Skou J. C. The Na-K Pump // *News Physiol. Sci.* 1992. N 7. P. 95–100.
141. Slack C., Warner A. E., Warner R. L. The distribution of sodium and potassium in amphibian embryos during early development // *J. Physiol.* 1973. Vol. 232. P. 297–312.
142. Staal F. J. T., Anderson M. T., Staal G. E. J. et al. Redox regulation of signal transduction: tyrosine phosphorylation and calcium influx // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1994. Vol. 91. N 9. P. 3619–3622.
143. Stephano J. L., Gould M. C. The intracellular calcium increase at fertilisation in *Urechis caupo* oocytes: activation without waves // *Development. Biol.* 1997. Vol. 191. N 1. P. 53–68.

144. Stokes D. L., Green N. M. Structure and function of the calcium pump // *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 2003. Vol. 32. P. 445–468.
145. Stokes D. L., Wagenknecht T. Calcium transport across the sarcoplasmic reticulum: Structure and function of Ca<sup>2+</sup>-ATPase and the ryanodine receptor // *Eur. J. Biochem.* 2000. Vol. 267. N 17. P. 5274–5279.
146. Suvitayavat W., Palfrey H. C., Haas M. et al. Characterization of the endogenous Na(+)-K(+)-2Cl- cotransporter in Xenopus oocytes // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1994. Vol. 266. N 1 P. 284–292.
147. Suzuki Y. J., Cleemann L., Abernethy D. R. et al. Glutathione is a cofactor for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-mediated stimulation of Ca<sup>2+</sup>-induced Ca<sup>2+</sup> release in cardiac myocytes // *Free Radiac. Biol. Med.* 1998. Vol. 24. N 2. P. 318–325.
148. Suzuki Y. J., Ford G. D. Inhibition of Ca<sup>2+</sup>-ATPase of vascular smooth muscle sarcoplasmic reticulum by oxygen intermediates // *Am. J. Physiol.* 1991. Vol. 261. N 2. (Pt 2). P. H568–H574.
149. Suzuki Y. J., Forman H. J., Sevanian A. Oxidants as stimulators of signal transduction // *Free Radiac. Biol. Med.* 1997. Vol. 22. N 1/2. P. 269–285.
150. Suzuki Y. J., Ford G. D. Superoxide stimulates IP<sub>3</sub>-induced Ca<sup>2+</sup>-release from vascular smooth muscle sarcoplasmic reticulum // *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 262. N 1. (Pt 2). P. H114–H116.
151. Sweetman L. L., Zhang N. Y., Peterson H. et al. A. Effect of linoleic acid hydroperoxide on endothelial cell calcium homeostasis and phospholipid hydrolysis // *Arch. Biochem. Biophys.* 1995. Vol. 323. N 1. P. 97–107.
152. Tosti E., Boni R. Electrical events during gamete maturation and fertilization in animals and humans // *Human Reproduction Update.* 2004. Vol. 10. N 1. P. 53–65.
153. Toyoshima C., Nakasako M., Nomura H. et al. Crystal structure of the calcium pump of sarcoplasmic reticulum at 2.6 Å resolution // *Nature.* 2000. Vol. 405. P. 647–655.
154. Toyoshima C., Nomura H. Structural changes in the calcium pump accompanying the dissociation of calcium // *Nature.* 2002. Vol. 418. P. 605–611.
155. Underwood E. J., Suttle N. F. *The Mineral Nutrition of Livestock* // CABI Publishing. 1999. 614 p.
156. Vagin O., Denevich S., Munson K. et al. SCH28080, a K<sup>+</sup>-competitive inhibitor of the gastric H,K-ATPase, binds near the M5–6 luminal loop, preventing K<sup>+</sup> access to the ion binding domain // *Biochem.* 2002. Vol. 41. P. 12755–12762.
157. Volterra A., Trotti D., Tromba C., Neurosci J. Glutamate uptake inhibition by oxygen free radicals in rat cortical astrocytes // *J. Neurosci.* 1994. Vol. 4. P. 2924–2932.
158. Weiss T. F. *Cellular biophysics*. V. 1. England: Massachusetts Institute of Technology. 1996. 693 p.
159. Whitaker M. Calcium at fertilization and in early development // *Physiol. Rev.* 2006. Vol. 86. N 1. P. 25–88.
160. Winterbourn C. C., Buss I. H., Chan T. P. et al. Protein carbonyl measurements show evidence of early oxidative stress in critically ill patients // *Crit. Care. Med.* 2000. Vol. 28. N 1. P. 275–279.
161. Wu B. J., Else P. L., Storlien L. H. et al. Molecular activiti of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase from different sources is related to the packing of membrane lipids // *J. Exp. Biol.* 2001. Vol. 204. P. 4271–4280.
162. Xiong H., Buck E., Stuart J. et al. Rose bengal activates the Ca<sup>2+</sup> release channel from skeletal muscle sarcoplasmic reticulum // *Arch. Biochem. Biophys.* 1992. Vol. 292. N 2. P. 522–528.
163. Yao Y., Yin D., Jas G. S. et al. Oxidative modification of a carboxyl-terminal vicinal methionine in calmodulin by hydrogen peroxide inhibits calmodulin-dependent activation of the plasma membrane Ca-ATPase // *Biochem.* 1996. Vol. 35. N 8. P. 2767–2787.

Стаття: надійшла до редакції 31.08.12

доопрацьована 02.11.12

прийнята до друку 15.11.12

## PROOXIDANT-ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS AND MEMBRANE TRANSPORT IN LIVING ORGANISMS

A. Zyn

*Ivan Franko National University of Lviv  
4, Hrushevskiy St., Lviv 79005, Ukraine  
e-mail: avolina@yandex.ru*

Summarizes published data on the lipids and proteins free radical oxidation processes, membrane ion transport in warm-blooded and cold-blooded animals. The survey provides information on changing these processes in normal and in the action of various damaging factors, and describes the relationship between the functioning of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- and Ca<sup>2+</sup>-ATPase and prooxidant-antioxidant system of living organisms. The accent is made on the change of intensity of lipid peroxidation, proteins oxidative modification and ion transport systems functioning in germinal cold objects, including loach *Misgurnus fossilis* L.

*Keywords:* lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, antioxidant defense system, membrane transport, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase, Ca<sup>2+</sup>-ATPase, loach embryos.

## ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ ГОМЕОСТАЗ И МЕМБРАННЫЙ ТРАНСПОРТ В ЖИВЫХ ОРГАНИЗМАХ

A. Зынь

*Львовский национальный университет имени Ивана Франко  
ул. Грушевского, 4, Львов 79005, Украина  
e-mail: avolina@yandex.ru*

Обобщены литературные данные о процессах свободнорадикального окисления липидов и белков, мембранного ионного транспорта теплокровных и холоднокровных. В обзоре представлены сведения об изменении данных процессов в норме и при воздействии разных повреждающих факторов, а также описана взаимозависимость между функционированием Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> - и Ca<sup>2+</sup>-АТФ-аз, и прооксидантно-антиоксидантной системой живых организмов. Сделан акцент на изменении интенсивности процессов липопероксидации, окислительной модификации белков и функционировании ионтранспортных систем у зародышевых объектов холоднокровных, в частности вьюна *Misgurnus fossilis* L.

*Ключевые слова:* перекисное окисление липидов, окислительная модификация белков, антиоксидантная система, мембранный транспорт, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФ-аза, Ca<sup>2+</sup>-АТФ-аза, зародыши вьюна.