

Животноводство и кормопроизводство. 2023. Т. 106, № 1. С. 183-191.
Animal Husbandry and Fodder Production. 2023. Vol. 106, no 1. P. 183-191.

ФИЗИОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ

Обзорная статья
УДК 577.17:577.4
doi:10.33284/2658-3135-106-1-183

Роль микроэлементов в антиоксидантной системе защиты организма

Светлана Викторовна Нотова¹, Ольга Владимировна Маршинская², Татьяна Витальевна Казакова³

^{1,2,3}Оренбургский государственный университет, Институт биоэлементологии, Оренбург, Россия

¹snotova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6378-4522>

²m.olja2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5611-5128>

³vaisvais13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3717-4533>

Аннотация. Баланс между свободными радикалами и антиоксидантами является основополагающим звеном для правильного физиологического функционирования организма. Однако при нарушении условий жизнедеятельности происходит срыв антиоксидантной системы защиты, что ведёт к чрезмерному увеличению продукции активных форм кислорода и процессов свободнорадикального окисления. Для нормальной работы антиоксидантной системы важно постоянство химического состава. Несмотря на небольшое содержание, микроэлементы необходимы для нормального функционирования организма благодаря их разнообразной биологической роли. Гомеостаз ряда микроэлементов лежит в основе динамического взаимодействия между окислительным стрессом и антиоксидантами во многих патофизиологических процессах. Как дефицит, так и избыток микроэлементов может влиять на окислительно-восстановительный баланс. В настоящем обзоре представлены краткие сведения о природе, типах и источниках свободных радикалов, а также роли селена, цинка, меди и железа в работе антиоксидантной системы защиты.

Ключевые слова: окислительный стресс, активные формы кислорода, антиоксиданты, селен, цинк, медь, железо

Благодарности: работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, проект № 22-25-00600.

Для цитирования: Нотова С.В., Маршинская О.В., Казакова Т.В. Роль микроэлементов в антиоксидантной системе защиты организма (обзор) // Животноводство и кормопроизводство. 2023. Т. 106, № 1. С. 183-191. <https://doi.org/10.33284/2658-3135-106-1-183>

PHYSIOLOGY OF ANIMALS

Review article

The role of trace elements in the antioxidant defense system of organism

Svetlana V Notova¹, Olga V Marshinskaya², Tatyana V Kazakova³

^{1,2,3}Orenburg State University, Institute of Bioelementology, Orenburg, Russia

¹snotova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6378-4522>

²m.olja2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5611-5128>

³vaisvais13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3717-4533>

Abstract. The balance between free radicals and antioxidants is a fundamental link for the proper physiological functioning of organism. However, the antioxidant defense system is disrupted when living conditions are violated, which leads to an excessive increase in production of reactive oxygen species and

free radical oxidation processes. The constancy of the chemical composition is important for the normal functioning of the antioxidant system. Despite their low content, trace elements are essential for the normal functioning of the body due to their diverse biological role. The homeostasis in a number of trace elements underlies between the dynamic of oxidative stress and antioxidants interaction in many pathophysiological processes. Both deficiency and excess of trace elements can affect the redox balance. Current review provides brief information about the nature, types and sources of free radicals, as well as the role of selenium, zinc, copper and iron in the antioxidant defense system.

Keywords: oxidative stress, reactive oxygen species, antioxidants, selenium, zinc, copper, iron

Acknowledgments: the work was supported by the Russian Science Foundation, Project No. 22-25-00600.

For citation: Notova SV, Marshinskaya OV, Kazakova TV. The role of trace elements in the antioxidant defense system of organism (review). *Animal Husbandry and Fodder Production*. 2023;106(1):183-191. (In Russ.). <https://doi.org/10.33284/2658-3135-106-1-183>

Введение.

Баланс между свободными радикалами и антиоксидантами является основополагающим звеном для правильного физиологического функционирования организма (Niki E, 2014; He L et al., 2017; Knaus UG, 2021; Saito Y, 2021). В биологических системах небольшое количество свободных радикалов, в частности, активных форм кислорода (АФК) может образовываться в качестве продукта нормального обмена веществ (Staveness D et al., 2016; Darenskaya MA et al., 2021). Дыхательная цепь митохондрий служит основным источником АФК, в которой потребляемый кислород восстанавливается до воды в процессе окислительного фосфорилирования (Angelova PR and Abramov AY, 2018; Annesley SJ and Fisher PR, 2019). АФК играют важную роль во многих молекулярных процессах, включая клеточную сигнализацию, защиту от патогенов, межклеточное взаимодействие, дифференцировку и рост клеток, аутофагию, процессы апоптоза и старения (Agidigbi TS and Kim C, 2019; Guillin OM et al., 2019; Kietzmann T, 2019).

Однако при нарушении условий жизнедеятельности организма происходит срыв антиоксидантной системы защиты, происходит чрезмерное увеличение продукции АФК и процессов свободнорадикального окисления в организме (Jakubczyk K et al., 2020). Образование избыточного количества свободных радикалов является одним из основных механизмов, который ведёт к повреждению и гибели клеток (Sharma GN et al., 2018; Meo SD and Venditti P, 2020). АФК – химически активные молекулы, содержащие, по меньшей мере, один атом кислорода и один или несколько неспаренных электронов. Такое строение делает молекулы АФК крайне реакционноспособными (Li R et al., 2016; Zhang L et al., 2019). Они могут окислять белки, липиды, нуклеиновые кислоты и производить токсичные побочные продукты, приводящие к дисфункции тканей и органов (Yaribeygi H et al., 2020). Свободные радикалы способны изменять структуры биологических молекул и разрушать их (Sies H et al., 2017). АФК не только оказывают прямое повреждающее воздействие, но также могут косвенно повреждать клетки, активируя различные чувствительные к стрессу внутриклеточные сигнальные пути, такие как Nf- κ b, p38 MAPK и др. (Morgan MJ and Liu Z, 2011; Li Z et al., 2021).

Основные типы АФК включают оксид азота (NO^{\bullet}), супероксидный анион-радикал ($\text{O}_2^{\bullet-}$), гидроксильный радикал (OH^{\bullet}), карбонатный радикал-анион ($\text{CO}_3^{\bullet-}$), диоксид азота (NO_2^{\bullet}), алкоксильный радикал (RO^{\bullet}), пероксильный радикал (ROO^{\bullet}); не являющиеся свободными радикалами, но относящиеся к категории АФК: перекись водорода (H_2O_2), пероксинитрит ($\text{ONOO}^-/\text{ONOOH}$), хлорноватистая кислота (HOCl), синглетный кислород ($^1\text{O}_2$) (Zhang L et al., 2019). АФК в основном образуются в митохондриях, но есть также альтернативные механизмы, способствующие их образованию: NADPH-оксидаза (NOX), иммунные реакции, ксантинооксидаза и др. (Förstermann U et al., 2017; Sun L et al., 2020; Ogboo BC et al., 2022).

Увеличение накопления АФК приводит к развитию окислительного стресса, то есть дисбалансу между окислителями и антиоксидантами в пользу окислителей (Sies H, 2015). Существует

антиоксидантная система защиты (АОС), которая обеспечивает защиту биологических систем путём ограничения разрушительного действия АФК (Lennicke C and Cochemé NM, 2021). Известно, что АОС состоит из ферментативного и неферментативного звеньев. К ферментативному звену относятся множество антиоксидантных ферментов, включая супероксиддисмутазу, глутатионпероксидазу, глутатионредуктазу, ксантиноксидоредуктазу, каталазу, параоксаназу и др. (Carocho M and Ferreira ICFR, 2013). К неферментативному звену относятся аскорбаты, токоферол, ретинол, каротиноиды, восстановленный глутатион, мелатонин, полифенолы, церулоплазмин, мочевая кислота, карнозин и т. д., которые также играют важную роль в поддержании нормального уровня АФК в организме (He L et al., 2017; Mirończuk-Chodakowska I et al., 2018; Cecerska-Heryć E et al., 2021).

Для нормального функционирования антиоксидантной системы организма важно постоянство химического состава его среды (Oraga EC and Rockway SW, 2006). Это связано с тем, что химические элементы выполняют важную роль в системе гомеостаза организма, их уровень подчиняется определённым физиологическим закономерностям. Элементарный гомеостаз является частью общей гомеостатической системы организма, нарушение которой отражается на способности организма к адаптации, а также расстройствами других видов обмена.

Цель исследования.

Анализ современных литературных источников о роли химических элементов в функционировании антиоксидантной системы защиты организма.

Материалы и методы исследования.

Обобщение данных и стратегия электронного поиска проводились в соответствии с международными рекомендациями PRISMA. Приведён обзор опубликованных исследований в наукометрических базах PubMed, Web of Science и Scopus за период с 2010-2022 гг. В ходе литературного анализа было выделено 4 основных микроэлемента, участвующих в работе антиоксидантной системы защиты организма: селен, цинк, медь и железо.

Селен (Se). Селен является составной частью селенопротеинов в организме. Данные белки содержат в своей структуре один или несколько остатков селеносодержащей аминокислоты селеноцистеина (Mangiapan E et al., 2014). Селенопротеины участвуют в различных клеточных функциях, включая обезвреживание гидроперекисей, восстановление тиоредоксина, окисленного метионина и в метаболизме гормонов щитовидной железы (Santesmasses D et al., 2020). Селен является необходимым компонентом активного центра глутатионпероксидазы. Существует восемь типов глутатионпероксидазы с различными характеристиками и свойствами. Из восьми изоформ глутатионпероксидазы пять имеют остаток селеноцистеина (Wang N et al., 2017). Данная группа ферментов является ключевой для защиты организма от окислительного стресса, катализируя восстановление пероксида водорода до воды и окисленных липидов – до спиртов с использованием глутатиона. Таким образом, данная группа ферментов обеспечивает двойную защиту клеток от окислительного стресса: утилизация перекиси водорода и обезвреживание продуктов перекисного окисления липидов (Carocho M and Ferreira ICFR, 2013). Селен нужен для правильного функционирования тиоредоксинредуктазы и йодтирониндейодиназы, также необходимых для правильного окислительно-восстановительного гомеостаза клеток организма. Селенопротеин Р отвечает за метаболизм данного микроэлемента в организме, участвуя в транспорте селена в органы и ткани (Narigharan S and Dharmaraj S, 2020). Функция нескольких других селенопротеинов (селенопротеин Н и селенопротеин W) до конца не изучена, однако почти все они, по-видимому, участвуют в поддержании клеточного окислительно-восстановительного гомеостаза (Schwarz M et al., 2020). Поскольку нехватка селена лишает клетку способности синтезировать селенопротеины, эффекты, связанные с недостаточным его потреблением, обусловлены отсутствием в организме одного или более специфических селенопротеинов. Экспериментальное исследование, проведённое на свиньях, показало, что дефицит селена в рационе снижает концентрации инсулина и глюкогона в сыворотке

крови, уровень селена в поджелудочной железе и индуцирует апоптоз тканей поджелудочной железы. Дефицит селена вызвал окислительно-восстановительный дисбаланс, что привело к увеличению содержания свободных радикалов и снижению активности антиоксидантных ферментов (Li S et al., 2021). Подобные результаты, показывавшие, что дефицит селена в организме может индуцировать окислительный стресс с дальнейшими последствиями нарушения работы различных тканей и органов, представлены в ряде многочисленных исследований (Fan RF et al., 2020; Adeniran SO et al., 2022; Li J et al., 2022).

Цинк (Zn). Около 10 % генома млекопитающих кодирует цинк-связывающие белки, которые регулируют разнообразный спектр биологических функций, в том числе и защиту от окислительного стресса (Vignesh KS and Deere GS, 2017). Цинк обладает заполненной d-оболочкой и не изменяет свою степень окисления в биологических системах (Zn^{2+}), вследствие этого он не участвует в окислительно-восстановительных реакциях, что характерно для других переходных металлов (Kreżel A and Maret W, 2017). Цинк участвует в активации металлотионеинов – низкомолекулярных белков с высоким содержанием цистеина, препятствующих окислительному стрессу и связывающих тяжёлые металлы. Металлотионеины имеют четыре изоформы, которые демонстрируют тканеспецифическую экспрессию. Восстановленная, не содержащая металлов форма белка, называется тионеином и может связывать до семи ионов цинка, четыре из них – путём комплексообразования с одиннадцатью цистеинами в α -домене и три иона, связанных с девятью остатками цистеина в β -домене. Предполагают, что β -домен преимущественно участвует в физиологических процессах, таких как удаление АФК, тогда как α -домен, по-видимому, имеет большее значение для детоксикации тяжёлых металлов (Hübner C and Haase H, 2021). Металлотионеины способны поглощать гидроксильный радикал с 300-кратной большей эффективностью, чем глутатион (Lee SR, 2018). Интересно отметить тот факт, что зависимость от цинка была обнаружена во всех классах ферментов, то есть трансфераз, гидролаз, лиаз, изомераз, оксидоредуктаз и лигаз (Wessels I et al., 2017). Содержание цинка может влиять на биогенез митохондрий. Дефицит поступления данного микроэлемента может поставить под угрозу работу многих митохондриальных ферментов и тем самым усилить выработку АФК (Hübner C and Haase H, 2021). Также цинк может оказывать свое антиоксидантное действие через два других механизма, одним из которых является сульфгидрильная стабилизация, в результате чего происходит защита белков от окисления и атак свободных радикалов. Второй механизм заключается в противодействии реакциям, катализируемым переходными металлами. Цинк может замещать собой металлы, активно участвующие в реакциях образования свободных радикалов, и таким образом ослаблять специфическое для клеток окислительное повреждение (Jarosz M et al., 2017). Уровень цинка важен для работы фермента супероксиддисмутазы, которая разрушает супероксидный радикал. У млекопитающих были идентифицированы и охарактеризованы три различные изоформы данного фермента: цинк-медь-содержащая супероксиддисмутаза, марганец-содержащая супероксиддисмутаза и внеклеточная супероксиддисмутаза. Эти формы фермента имеют сходные функции, но металлические кофакторы, компартиментализация в клетке и т. д. отличаются друг от друга. Zn^{2+} поддерживает стабильность данного фермента (Lewandowski L et al., 2019). Ряд экспериментальных исследований подтверждают, что дефицит цинка в организме вызывает воспаление и апоптоз через процессы окислительного стресса, что в дальнейшем может привести к развитию различных патологий (Chen Y et al., 2020; Xu Y et al., 2023).

Медь (Cu). Медь является эссенциальным микроэлементом, который необходим организму для выполнения ряда важных биологических процессов. В условиях дефицита меди могут быть нарушены несколько компонентов системы защиты от окисления. Медь легко переключается между восстановленным $Cu(I)$ и окисленным $Cu(II)$ состояниями, чтобы действовать как каталитический кофактор в ферментах (Park KC et al., 2016). Внутриклеточная доступность меди чрезвычайно ограничена, так как внутриклеточная среда обладает большой способностью хелатировать медь. В цитоплазме медь распределяется между рядом белков, известных как медные шапероны. Медные шапероны конкурируют с хелаторами и непосредственно вводят кофактор меди в целевые купро-

энзимы, тем самым переводя эти купроэнзимы из неактивного состояния в активное (Devi SRB et al., 2016). Медь непосредственно связывается и регулирует белки, содержащие остатки цистеина, гистидина или глутаминовой кислоты, включая металлотионеины. Металлотионеины классифицируются на 15 семейств на основе закономерностей распределения остатков цистеина в их последовательности, также существует классификация металлотионеинов, как цинк-тионинов и медь-тионинов. Металлотионеины могут связывать ионы меди и переводить их в редокс-неактивное состояние (Calvo J et al., 2017). Вызванное дефицитом меди снижение активности цинк-медь-содержащей супероксиддисмутазы у животных задокументировано в ряде современных исследований (Wu T et al., 2020; Ergaz Z et al., 2018; Min X et al., 2022). Церулоплазмин является металлопротеином, содержащим медь, он участвует в метаболизме железа и во многих окислительно-восстановительных реакциях (Bakhautdin B et al., 2014). Данный белок может оказывать антиоксидантное, а также прооксидантное действие (Giménez VMM et al., 2021; Liu Z et al., 2022). Уровень меди не влияет на синтез или секрецию церулоплазмينا, однако дефицит данного микроэлемента снижает его активность, поскольку неспособность включить медь в церулоплазмин делает его менее стабильным (Linder MC, 2016). Сообщалось, что активность селензависимой глутатионпероксидазы снижается в печени и плазме при дефиците меди, при этом неселензависимая глутатионпероксидаза не подвержена влиянию дефицита меди. Механизм, лежащий в основе этого явления, не был установлен, но предложена следующая гипотеза. Вызванное дефицитом меди снижение активности цинк-медь-содержащей супероксиддисмутазы может привести к увеличению супероксида и снижению перекиси водорода. Увеличение содержания супероксида способствует окислению остатка селеноцистеина в активном центре фермента селензависимой глутатионпероксидазы, а уменьшение содержания субстрата (перекиси водорода) может привести к снижению потребности в данном ферменте. Однако существуют и противоположенные результаты, что свидетельствует о противоречивости данных и необходимости дальнейших исследований о взаимодействии селена и меди (Schwarz M et al., 2020). Изменение уровня глутатиона в печени и плазме крови животных с нарушением гомеостаза меди, как полагают авторы, представляет собой адаптивный ответ на повышенный окислительный стресс. Глутатион может окисляться до дисульфид глутатиона. Изменение цитозольного соотношения восстановленного и окисленного глутатиона может привести к апоптозу или некрозу (Falcone E et al., 2022). В дополнение к роли глутатиона в защите от окислительного стресса он также может хелатировать металлы, включая цинк и медь, и опосредовать перенос этих металлов между белками, такими как металлотионеины (Bhattacharjee A et al., 2017). В свою очередь избыток меди в организме также способствует образованию свободных радикалов, которые катализируют окисление биомолекул, таких как липиды, белки и нуклеиновые кислоты (Yang F et al., 2019; Liu H et al., 2020). Таким образом, медь является редокс-активным металлом и важным химическим элементом для правильного функционирования антиоксидантной системы защиты организма.

Железо (Fe). Железо является наиболее распространённым переходным металлом в организме и хорошо подходит для окислительно-восстановительных реакций, благодаря своей способности действовать как в качестве донора электронов, так и акцептора. В эукариотических клетках железо является кофактором для широкого спектра металлопротеинов. Благодаря своей критической роли в клеточном метаболизме оно составляет значительную часть эукариотического металла (Dlouhy AC and Outten CE, 2013). Железо необходимо для работы ферментов каталазы и пероксидазы. Каталаза катализирует разложение перекиси водорода на воду и молекулярный кислород, а пероксидаза восстанавливает гидроперекиси липидов до безопасных спиртов. Каталаза и пероксидаза близки по структуре к гемоглобину, т. е. являются гемопротеинами, простетической группой которых является гем, содержащий ион трёхвалентного железа (Galaris D et al., 2019). Ионизированное железо в организме представлено двумя формами: восстановленное двухвалентное (Fe^{2+}) и окисленное трёхвалентное (Fe^{3+}) (Mahaseth T and Kuzminov A, 2017). Свободное железо может приводить к образованию активных форм кислорода, таких как гидроксильный радикал, который, в свою очередь, может повреждать белки, липиды, мембраны и ДНК. Нарушение гомеоста-

за железа может привести к ферроптозу. Это железозависимая форма программированной гибели клетки, характерной особенностью которой является железо-зависимое перекисное окисление липидов (Galaris D et al., 2019). Данный процесс инициируется двухвалентным железом и перекисью водорода посредством реакции Фентона (Lu S et al., 2021). Ферроптоз участвует в развитии ряда патологических процессов в организме (Xie Y et al., 2016). Таким образом, метаболизм железа лежит в основе динамического взаимодействия между окислительным стрессом и антиоксидантами во многих патофизиологических процессах. Как дефицит, так и избыток железа могут влиять на окислительно-восстановительное состояние организма (Imam MU et al., 2017).

Заключение.

Селен, цинк, медь и железо являются основными микроэлементами, участвующими в обеспечении правильного функционирования антиоксидантной системы защиты организма. Когда оптимальные условия баланса и гомеостаза нарушаются из-за дефицита или избытка данных химических элементов, происходит срыв антиоксидантной системы защиты и развитие окислительного стресса.

Список источников

References

1. Adeniran SO, Zheng P, Feng R, Adegoke EO, Huang F, Ma M, Wang Z, Ifarajimi OO, Li X, Zhang G. The antioxidant role of selenium via GPx1 and GPx4 in LPS-induced oxidative stress in bovine endometrial cells. *Biol Trace Elem Res.* 2022;200(3):1140-1155. doi: 10.1007/s12011-021-02731-0
2. Agidigbi TS, Kim C. Reactive oxygen species in osteoclast differentiation and possible pharmaceutical targets of ROS-mediated osteoclast diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14):3576. doi: 10.3390/ijms20143576
3. Angelova PR, Abramov A.Y. Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS Lett.* 2018;592(5):692-702. doi: 10.1002/1873-3468.12964
4. Annesley SJ, Fisher PR. Mitochondria in health and disease. *Cells.* 2019;8(7):680. doi: 10.3390/cells8070680
5. Bakhautdin B, Bakhautdin EG, Fox PL. Ceruloplasmin has two nearly identical sites that bind myeloperoxidase. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;453(4):722-727. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.09.134
6. Bhattacharjee A, Chakraborty K, Shukla A. Cellular copper homeostasis: current concepts on its interplay with glutathione homeostasis and its implication in physiology and human diseases. *Metallomics.* 2017;9(10):1376-1388. doi: 10.1039/c7mt00066a
7. Calvo J, Jung H, Meloni G. Copper metallothioneins. *IUBMB Life.* 2017;69(4):236-245. doi: 10.1002/iub.1618
8. Carochi M, Ferreira ICFR. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food Chem Toxicol.* 2013;51:15-25. doi: 10.1016/j.fct.2012.09.021
9. Cecerska-Heryć E, Surowska O, Heryć R, Serwin N, Napiontek-Balińska S, Dołęgowska B. Are antioxidant enzymes essential markers in the diagnosis and monitoring of cancer patients - A review. *Clin Biochem.* 2021;93:1-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2021.03.008
10. Chen Y, Yang J, Wang Y, Yang M, Guo M. Zinc deficiency promotes testicular cell apoptosis in mice. *Biol Trace Elem Res.* 2020;195(1):142-149. doi: 10.1007/s12011-019-01821-4
11. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative stress: pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic approaches to correction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2021;171(2):179-189. doi: 10.1007/s10517-021-05191-7
12. Devi SRB, Dhivya A.M., Sulochana KN. Copper transporters and chaperones: Their function on angiogenesis and cellular signaling. *J Biosci.* 2016;41(3):487-496. doi: 10.1007/s12038-016-9629-6
13. Dlouhy AC, Outten CE. The iron metallome in eukaryotic organisms. In: Banci L, editor. *Metallomics and the Cell.* Dordrecht: Springer. 2013;12:241-178. doi: 10.1007/978-94-007-5561-1_8

14. Ergaz Z, Weinstein-Fudim L, Ornoy A. High sucrose low copper diet in pregnant diabetic rats induces transient oxidative stress, hypoxia, and apoptosis in the offspring's liver. *Birth Defects Res.* 2018;110(12):1001-1015. doi: 10.1002/bdr2.1341
15. Falcone E, Ritacca AG, Hager S, Schueffl H, Vileno B, Khoury YE, Hellwig P, Kowol CR, Heffeter P, Sicilia E, Faller P. Copper-catalyzed glutathione oxidation is accelerated by the anticancer thiourea Dp44mT and further boosted at lower pH. *J Am Chem Soc.* 2022;144(32):14758-14768. doi: 10.1021/jacs.2c05355
16. Fan RF, Liu JX, Yan YX, Wang L, Wang ZY. Selenium relieves oxidative stress, inflammation, and apoptosis within spleen of chicken exposed to mercuric chloride. *Poult Sci.* 2020;99(11):5430-5439. doi: 10.1016/j.psj.2020.08.031
17. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res.* 2017;120(4):713-735. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326
18. Galaris D, Barbouti A, Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2019;1866(12):118535. doi: 10.1016/j.bbamcr.2019.118535
19. Giménez VMM, Bergam I, Reiter RJ, Manucha W. Metal ion homeostasis with emphasis on zinc and copper: Potential crucial link to explain the non-classical antioxidative properties of vitamin D and melatonin. *Life Sci.* 2021;281:119770. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119770
20. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, selenoproteins and viral infection. *Nutrients.* 2019;11(9):2101. doi: 10.3390/nu11092101
21. Hariharan S, Dharmaraj S. Selenium and selenoproteins: it's role in regulation of inflammation. *Inflammopharmacology.* 2020;28(3):667-695. doi: 10.1007/s10787-020-00690-x
22. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem.* 2017;44(2):532-553. doi: 10.1159/000485089
23. Hübner C, Haase H. Interactions of zinc- and redox-signaling pathways. *Redox Biol.* 2021;41:101916. doi: 10.1016/j.redox.2021.101916
24. Imam MU, Zhang S, Ma J, Wang H, Wang F. Antioxidants mediate both iron homeostasis and oxidative stress. *Nutrients.* 2017;9(7):671. doi: 10.3390/nu9070671
25. Jakubczyk K, Dec K, Kałduńska J, Kawczuga D, Kochman J, Janda K. Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage. *Pol Merkur Lekarski.* 2020;48(284):124-127.
26. Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, Młyniec K, Librowski T. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling. *Inflammopharmacology.* 2017;25(1):11-24. doi: 10.1007/s10787-017-0309-4
27. Kietzmann T. Cellular Redox Compartments. *Antioxid Redox Signal.* 2019;30(1):1-4. doi: 10.1089/ars.2018.7661
28. Knaus UG. Oxidants in Physiological Processes. In: Schmidt Harald HHW, Ghezzi P, Cuadrado A, editors. *Reactive Oxygen Species. Network Pharmacology and Therapeutic Applications.* Springer Cham;2021:27-47. doi: 10.1007/164_2020_380
29. Krężel A, Maret W. The Functions of metamorphic metallothioneins in zinc and copper metabolism. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1237. doi: 10.3390/ijms18061237
30. Lee SR. Critical role of zinc as either an antioxidant or a prooxidant in cellular systems. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:9156285. doi: 10.1155/2018/9156285
31. Lennicke C, Cochemé HM. Redox metabolism: ROS as specific molecular regulators of cell signaling and function. *Mol Cell.* 2021;81(18):3691-3707. doi: 10.1016/j.molcel.2021.08.018
32. Lewandowski L, Kepinska M, Milnerowicz H. The copper-zinc superoxide dismutase activity in selected diseases. *Eur J Clin Invest.* 2019;49(1):e13036. doi: 10.1111/eci.13036
33. Li J, Zhang W, Zhou P, Tong X, Guo D, Lin H. Selenium deficiency induced apoptosis via mitochondrial pathway caused by Oxidative Stress in porcine gastric tissues. *Res Vet Sci.* 2022;144:142-148. doi: 10.1016/j.rvsc.2021.10.017
34. Li R, Jia Z, Trush MA. Defining ROS in biology and medicine. *React Oxyg Species (Apex).* 2016;1(1):9-21. doi: 10.20455/ros.2016.803

35. Li S, Zhao Q, Zhang K, Sun W, Li J, Guo X, Yin J, Zhang J, Tang C. Selenium deficiency-induced pancreatic pathology is associated with oxidative stress and energy metabolism disequilibrium. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(1):154-165. doi: 10.1007/s12011-020-02140-9
36. Li Z, Zhao Q, Lu Y, Zhang Y, Li L, Li M, Chen X, Sun D, Duan Y, Xu Y. DDIT4 S-Nitrosylation Aids p38-MAPK signaling complex assembly to promote hepatic reactive oxygen species production. *Adv Sci (Weinh).* 2021;8(18):e2101957. doi: 10.1002/advs.202101957
37. Linder MC. Ceruloplasmin and other copper binding components of blood plasma and their functions: an update. *Metallomics.* 2016;8(9):887-905. doi: 10.1039/c6mt00103c
38. Liu H, Guo H, Jian Z, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L. Copper induces oxidative stress and apoptosis in the mouse liver. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 ;2020:1359164. doi: 10.1155/2020/1359164
39. Liu Z, Wang M, Zhang C, Zhou S, Ji G. Molecular functions of ceruloplasmin in metabolic disease pathology. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:695-711. doi: 10.2147/DMSO.S346648
40. Lu S, Wang XZ, He C, Wang L, Liang SP, Wang CC, Li C, Luo TF, Feng CS, Wang ZC, Chi GF, Ge PF. ATF3 contributes to brucine-triggered glioma cell ferroptosis via promotion of hydrogen peroxide and iron. *Acta Pharmacol Sin.* 2021;42(10):1690-1702. doi: 10.1038/s41401-021-00700-w
41. Mahaseth T, Kuzminov A. Potentiation of hydrogen peroxide toxicity: From catalase inhibition to stable DNA-iron complexes. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017;773:274-281. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.08.006
42. Mangiapane E, Pessione A, Pessione E. Selenium and selenoproteins: an overview on different biological systems. *Curr Protein Pept Sci.* 2014;15(6):598-607. doi: 10.2174/1389203715666140608151134
43. Meo SD, Venditti P. Evolution of the knowledge of free radicals and other oxidants. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:9829176. doi: 10.1155/2020/9829176
44. Min X, Yang Q, Zhou P. Effects of nano-copper oxide on antioxidant function of copper-deficient kazakh sheep. *Biol Trace Elem Res.* 2022;200(8):3630-3637. doi: 10.1007/s12011-021-02975-w
45. Mironczuk-Chodakowska I, Witkowska AM, Zujko ME. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Adv Med Sci.* 2018;63(1):68-78. doi: 10.1016/j.advms.2017.05.005
46. Morgan MJ, Liu Z. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. *Cell Res.* 2011;21(1):103-115. doi: 10.1038/cr.2010.178
47. Niki E. Antioxidants: basic principles, emerging concepts, and problems. *Biomed J.* 2014;37(3):106-111. doi: 10.4103/2319-4170.128727
48. Ogboo BC, Grabovyy UV, Maini A, Scouten S, van der Vliet A, Mattevi A, Hepner DE. Architecture of the NADPH oxidase family of enzymes. *Redox Biol.* 2022;52:102298. doi: 10.1016/j.redox.2022.102298
49. Opara EC, Rockway SW. Antioxidants and micronutrients. *Dis Mon.* 2006;52(4):151-63. doi: 10.1016/j.disamonth.2006.05.002
50. Park KC, Fouani L, Jansson PJ, Wooi D, Sahni S, Lane DJR, Palanimuthu D, Lok HC, Kovačević Z, Huang MLH, Kalinowski DS, Richardson DR. Copper and conquer: copper complexes of di-2-pyridylketone thiosemicarbazones as novel anti-cancer therapeutics. *Metallomics.* 2016;8(9):874-886. doi: 10.1039/c6mt00105j
51. Saito Y. Lipid peroxidation products as a mediator of toxicity and adaptive response – The regulatory role of selenoprotein and vitamin E. *Arch Biochem Biophys.* 2021;703:108840. doi: 10.1016/j.abb.2021.108840
52. Santemasses D, Mariotti M, Gladyshev VN. Bioinformatics of selenoproteins. *Antioxid Redox Signal.* 2020;33(7): 525-536. doi: 10.1089/ars.2020.8044
53. Schwarz M, Lossow K, Schirl K, Hackler J, Renko K, Kopp JF, Schwerdtle T, Schomburg L, Kippa AP. Copper interferes with selenoprotein synthesis and activity. *Redox Biol.* 2020;37:101746. doi: 10.1016/j.redox.2020.101746
54. Sharma GN, Gupta G, Sharma P. A comprehensive review of free radicals, antioxidants, and their relationship with human ailments. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2018;28(2):139-154. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2018022258
55. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress. *Annual Review of Biochemistry.* 2017;86:715-748. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037

56. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015;4:180-183. doi: 10.1016/j.redox.2015.01.002
57. Staveness D, Bosque I, Stephenson CR. Free radical chemistry enabled by visible light-induced electron transfer. *Accounts of Chemical Research.* 2016;49(10):2295-2306. doi: 10.1021/acs.accounts.6b00270
58. Sun L, Wang X, Saredy J, Yuan Z, Yang X, Wang H. Innate-adaptive immunity interplay and redox regulation in immune response. *Redox Biol.* 2020;37:101759. doi: 10.1016/j.redox.2020.101759
59. Vignesh KS, Deepe GS. Metallothioneins: emerging modulators in immunity and infection. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):2197. doi: 10.3390/ijms18102197
60. Wang N, Tan HY, Li S, Xu Y, Guo W, Feng Y. Supplementation of micronutrient selenium in metabolic diseases: its role as an antioxidant. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:7478523. doi: 10.1155/2017/7478523
61. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients.* 2017;9(12):1286. doi: 10.3390/nu9121286
62. Wu T, Song M, Shen X. Seasonal dynamics of copper deficiency in wumeng semi-fine wool sheep. *Biol Trace Elem Res.* 2020;197(2):487-494. doi: 10.1007/s12011-019-02018-5
63. Xie Y, Hou W, Song X, Yu Y, Huang J, Sun X, Kang R, Tang D. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ.* 2016;23(3):369-379. doi: 10.1038/cdd.2015.158
64. Xu Y, Li A, Li X, Deng X, Gao XJ. Zinc deficiency induces inflammation and apoptosis via oxidative stress in the kidneys of mice. *Biol Trace Elem Res.* 2023;201(2):739-750. doi: 10.1007/s12011-022-03166-x
65. Yang F, Pei R, Zhang Z, Liao J, Yu W, Qiao N, Han Q, Li Y, Hu L, Guo J, Pan J, Tang Z. Copper induces oxidative stress and apoptosis through mitochondria-mediated pathway in chicken hepatocytes. *Toxicology in Vitro.* 2019;54:310-316. doi: 10.1016/j.tiv.2018.10.017
66. Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:8609213. doi: 10.1155/2020/8609213
67. Zhang L, Wang X, Cueto R, Effi C, Zhang Y, Tan H, Qin X, Ji Y, Yang X, Wang H. Biochemical basis and metabolic interplay of redox regulation. *Redox Biol.* 2019;26:101284. doi: 10.1016/j.redox.2019.101284

Информация об авторах:

Светлана Викторовна Нотова, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биохимии и микробиологии, главный научный сотрудник Института биоэлементологии, Оренбургский государственный университет, 460018, г. Оренбург, пр. Победы 13, тел.: +7 (3532) 37-24-82.

Ольга Владимировна Маршинская, младший научный сотрудник, Институт биоэлементологии, Оренбургский государственный университет, 460018, г. Оренбург, пр. Победы 13, тел.: +7 (3532) 37-24-82.

Татьяна Витальевна Казакова, младший научный сотрудник, Институт биоэлементологии, Оренбургский государственный университет, 460018, г. Оренбург, пр. Победы 13, тел.: +7 (3532) 37-24-82.

Information about the authors:

Svetlana V Notova, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Professor of the Department of Biochemistry and Microbiology, Chief Researcher of the Institute of Bioelementology, Orenburg State University, 13 Pobedy Ave, Orenburg, 460018, tel.: +7 (3532) 37-24-82.

Olga V Marshinskaya, Junior Researcher, Institute of Bioelementology, Orenburg State University, 13 Pobedy Ave, Orenburg, 460018, tel.: +7 (3532) 37-24-82.

Tatyana V Kazakova, Junior Researcher, Institute of Bioelementology, Orenburg State University, 13 Pobedy Ave, Orenburg, 460018, tel.: +7 (3532) 37-24-82.

Статья поступила в редакцию 27.02.2023; одобрена после рецензирования 16.03.2023; принята к публикации 20.03.2023.

The article was submitted 27.02.2023; approved after reviewing 16.03.2023; accepted for publication 20.03.2023.