

УДК 616/618-073/078-092:612.015.4

О.Ю. Говоруха, О.Ю. Шнайдерман

Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара

ЗНАЧЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДАНТНИХ СИСТЕМ В РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ

Розглянуто основні аспекти механізмів перекисного окиснення ліпідів і системи антиоксидантного захисту при різних патологічних процесах, а також при патології печінки. Важливе значення мають власні внутрішньоклітинні системи антиоксидантного захисту й розробка фармакологічних засобів для підтримки цих систем.

Ключові слова: *перекисне окиснення ліпідів, система антиоксидантного захисту, гепатит, цироз печінки.*

Вивчення процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) почалося з появи теорії вільнорадикального ланцюгового окиснення ненасичених жирних кислот у клітині. На зміну цій теорії прийшла теорія розгалужених ланцюгових реакцій, а в 50-х – 60-х рр. минулого сторіччя основною стала гіпотеза про те, що різноманітні шкідливі впливи на живу клітину виявляються пероксидацією ліпідів мембран. Подальші дослідження процесів пероксидації засвідчили, що в організмі діє ланцюг взаємопов'язаних вільнорадикальних реакцій, швидкість яких підтримується на оптимальному рівні за допомогою складних і різноманітних механізмів регуляції.

Процеси ПОЛ, які потрібні для нормального функціонування біохімічних і фізіологічних систем, у нормі невинно перебігають у всіх клітинах живих організмів, і вільнорадикальні процеси низької інтенсивності є одним із типів нормальних метаболічних процесів, таких як синтез деяких гормонів, медіаторів, ейкозаноїдів, нуклеїнових кислот, окиснювальне фосфорилування, іонний транспорт, ліполітична активність, клітинний поділ, активність макрофагів, нейтрофілів, моноцитів і еозинофілів та низки ферментів [1–5].

В ході розвитку деяких патологічних процесів різко підвищується інтенсивність ліпопероксидації, що робить її універсальним механізмом пошкодження клітинних мембран. Продукти ПОЛ мембранотоксичні, вони деформують мембрани клітин, порушують їх ос-

мотичну резистентність і електричний потенціал, окиснюють тіолові сполуки і SH-групи білків мембран, розривають нуклеїнові кислоти, денатурують білки, пошкоджують амінокислоти, вітаміни, сприяють деградації макромолекул сполучної тканини. Накопичення продуктів ПОЛ (перекису водню, гідроксильного радикала, супероксидного аніон-радикала, синглетного кисню) призводить до пошкодження генетичного апарату клітин і гальмує клітинний поділ, пригнічує окиснювальне фосфорилування і гліколіз, стимулюючи розпад лізосом, погіршує перебіг гострого запального процесу, збільшує проникність капілярів, спричинюючи набряк тканин, активний транспорт іонів і внутрішньоклітинну компартменталізацію, справляючи вазоконстрикторний вплив (унаслідок чого порушується перфузія периферичних тканин), а також знижує активність Ca^{2+} -залежної АТФази, цитохрому С та інших ферментів, змінюючи їхню субстратну специфічність [1–4, 6].

Відомо, що існують ферментативний та неферментативний типи ПОЛ, які вирізняються низкою ознак. Ферментативна система вимагає участі ферментного білка (тому, на відміну від неферментативної, інактивується нагріванням), пірофосфату, іонів заліза і НАДФ як відновлювача (НАДФ-залежна ферментативна система перекисного окиснення). До ферментативних систем належать циклооксигенази й ліпооксигенази. Кінцевими продуктами є біологічно активні речовини (простагландини, тромбосани, лейко-

© О.Ю. Говоруха, О.Ю. Шнайдерман, 2016

трієни, простацкліні). Неферментативна система нечутлива до нагрівання, вона потребує участі іонів заліза й аскорбату як відновлювача (аскорбатзалежного неферментативного пероксидного окиснювання ліпідів). Неферментативні процеси ПОЛ відбуваються у всіх видах мембран, ферментативні – тільки в ендоплазматичному ретикулумі клітин [1, 7–9].

Дисбаланс у рівновазі між процесами ПОЛ і системою антиоксидантного захисту (АОЗ), що виникає під час гіперпродукції вільних радикалів або падіння рівня тканинних антиоксидантів, зумовлює лавиноподібну реакцію переокиснення, яка призводить до загибелі клітин [2, 10, 11]. Для нейтралізації надлишкової ліпопероксидації і підтримання стаціонарної внутрішньоклітинної концентрації вільних радикалів і ліпоперекисів у організмі людини існують ферментативні і неферментативні системи АОЗ. Перша представлена каталазою (Кат), супероксиддисмутазою (СОД), глутатіонпероксидазою (ГПО) та іншими пероксидазами. До другої належать церулоплазмін, каротин, гістидин, альфа-токоферолу ацетат, вітаміни К, С, Р, тіолові сполуки, стеарини, трансферин, ендогенний етанол, метанол [1, 2, 4, 5, 10]. Виділяють три ступеня АОЗ: антикисневий, антирадикальний та антиперекисний. Антикисневий ступінь відбувається за рахунок активності дихальних ферментів і спеціальної групи сполук, які депонують надмірний кисень. У цьому етапі захисту передусім беруть участь дихальні ферменти, які конкурують за кисень. Друга лінія захисту – антирадикальна – здійснюється завдяки СОД, глутатіонредуктазі (ГР), а також токоферолу, вітамінам А, С, церулоплазміну. Вони припиняють ПОЛ у процесі взаємодії з вільними радикалами, знищуючи вже утворені перекиси за допомогою ферментів або неферментативно зв'язуючи їх або включаючи до метаболізму з подальшим руйнуванням і виведенням з організму. Антиперекисну функцію здійснюють каталаза і глутатіонпероксидаза, що розщеплюють гідро- і ліпоперекиси, які утворюються в надлишку, запобігаючи автокаталітичному посиленню процесів ПОЛ [1, 3, 8, 10, 12].

Уже доведено факт, що при променевої хворобі, атеросклерозі, інфаркті міокарда, патології травного тракту, онкологічних і запальних захворюваннях значно підвищується активність ПОЛ, що може як спричинити

недугу, так і супроводжувати її розвиток [8, 13–17].

Особливо важливе місце процеси ПОЛ посідають у патогенезі хронічних захворювань печінки. Наприкінці минулого сторіччя питання ПОЛ при хворобах печінки розробляли вітчизняні й іноземні вчені. В деяких дослідженнях було доведено посилення процесів пероксидації за різних токсичних впливів (чотирехлористого вуглецю, алілового і етилового спирту, галактозаміну, 3,4-бензпірену та ін.), ішемії, у тому числі і печінкової тканини, а також при хронічних дифузних ураженнях печінки вірусної етіології. Іншими дослідниками встановлено зниження активності СОД і ГПО в процесі інтенсифікації ПОЛ при ішемії печінки і токсичному впливі, а також хронічній алкоголізації [9, 18–22]. Найбільш адекватно відображуються процеси ПОЛ при хронічних ураженнях печінки під час вивчення її біопатів.

Доведено, що процеси ПОЛ у плазмі крові та еритроцитах при захворюваннях печінки корелюють з аналогічними в самому органі і їхні зміни односпрямовані [23]. Стан ПОЛ при хронічних захворюваннях печінки характеризує накопичення його первинних (дієнові кон'югати) і вторинних (малоновий діальдегід – МДА) продуктів, а також інтенсивність біохемілюмінесценції. Стан системи АОЗ визначають за допомогою дослідження активності СОД, Кат, ГПО [7, 18–21].

Серед дослідників систем ПОЛ і АОЗ немає одностайної думки про їхні зміни в процесі розвитку патологічного процесу, і єдине, в чому їх думки збігаються, це те, що кожній нозології властиві характерні тільки їй зміни систем ПОЛ і АОЗ.

В експерименті було доведено, що в разі споживання забрудненої миш'яком води у мишей підвищувався рівень ліпопероксидації та знижувався показник АОЗ із формуванням жирової дистрофії печінки і подальшою трансформацією у фіброз. Збільшення оксидантного напруження в печінці мишей активувало зірчасті клітини і посилювало фіброгенез. Таким чином, надлишкова пероксидація ліпідів призводила спочатку до стеатозу, а потім і до фіброзу печінки [3].

Інші дослідники довели, що при інгаляції собакам галотану (орхалотану) та при вдиханні ними бідної на кисень суміші виснажувалися запаси відновленого глутатіону

і вітамінів Е і С в печінці (а також Е в плазмі) за паралельного підвищення рівня МДА (більш вираженого в плазмі, ніж у тканині печінки) та зниження практично до нуля активності СОД у печінці [24].

Стосовно стану ПОЛ при гострих вірусних гепатитах доведено, що концентрація продуктів ПОЛ збільшується (в 2,0–3,5 раза залежно від тяжкості перебігу) на тлі зниження (в 2,0–3,3 раза) активності АОЗ, що зумовлено виснаженням антиоксидантних резервів організму. Це може мати несприятливе прогностичне значення. Активність Кат і СОД вірогідно знижується в усі періоди хвороби. Навіть у період ранньої реконвалесценції показники Кат і СОД не поверталися до норми. Особливо слід зауважити, що вірогідно нижчі значення активності Кат і СОД визначалися у хворих на гострий вірусний гепатит С. Також при гострому вірусному гепатиті помічено кореляцію між концентрацією МДА та показниками ШОЕ, лейкоцитів, С-реактивного протеїну, АСТ, лужної фосфатази, білірубіну.

Під час порівняння активності СОД при гострому та хронічному гепатиті відмічено, що при гострому гепатиті вона була вищою, ніж при хронічному [12, 18, 25]. У біоптатах печінки хворих на хронічний гепатит С в 77 % випадків був підвищений рівень МДА, який чітко корелював з рівнем фіброзу ($p < 0,001$) і ступенем активності процесу ($p < 0,01$). При хронічному гепатиті і цирозі печінки, етіологічним чинником яких був вірус гепатиту С, визначали вищий рівень МДА в сироватці крові (тобто була виражена ендогенна інтоксикація) та найнижчі показники активності глутатіонредуктази порівняно з хронічним гепатитом і цирозом печінки, спричиненими вірусом гепатиту В [5, 11, 24, 26].

При синдромі холестази підвищується МДА і зменшується кількість відновленого глутатіону не тільки в печінці, а й у серці, мозку, нирках. Це вказує на системність активації вільнорадикального окиснення при холестазі [8, 27].

Слід наголосити на важливій ролі купферових клітин і нейтрофілів у патогенезі перекисного ураження печінки. Останні циркулюють у печінковому судинному руслі і здатні виходити за його межі та спричинити адгезивнозалежну цитотоксичність, у тому числі за участю вільних радикалів. У свою

чергу, перекис водню стимулює утворення купферовими клітинами інтерлейкіну-8 та хемокіну. Останній є потужним атрактантом нейтрофілів, які інфільтрують печінкову тканину, пошкоджуючи її.

При алкогольному пошкодженні печінки підвищується продукція прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-8) і фактора некрозу пухлин, що призводить до хемотаксису нейтрофілів, які виділяють вільні радикали і спричинюють цитоліз гепатоцитів. Виробництво оксидантів мітохондріями може призвести до загибелі гепатоцитів, зумовленої алкоголем, оскільки оксидантне напруження мітохондрій є однією з ланок у алкогользалежному ушкодженні печінки (активація купферових клітин, продукція цитокінів і проникнення нейтрофілів) [4, 5, 9, 12, 17, 18, 28]. Але найтяжчі зміни системи АОЗ спостерігаються при фіброзі та цирозі печінки.

Було доведено, що при цирозі печінки знижується активність антиоксидантних систем гепатоцитів, а при жировій дистрофії печінки їхня активність підвищена. Деякі дослідники зазначили, що активність NADH-фериціанідредуктази (одного з ферментів, що відповідає за утилізацію гідроперекису в печінці) може бути діагностичним тестом при фіброзі. При хронічних гепатитах і цирозі печінки спостерігали високий рівень ліполізу, високу концентрацію неетерифікованих жирних кислот, що супроводжувало посилення процесів ПОЛ і впливало на лізосомальні і мітохондріальні мембрани. При цьому багато ферментів втрачали активність, продуктами ПОЛ денатурувалися альбумін, РНКазі, цитохром С та інсулін. Також було доведено, що висока інтенсивність ПОЛ є колагеностимулюючим чинником. Це збільшує біосинтез колагену в печінці, таким чином сприяючи прогресуванню процесу і переходу гепатиту в цироз печінки [3, 27].

В 70-х – 80-х рр. минулого сторіччя почався пошук нових терапевтичних засобів з антиоксидантними властивостями, які можуть запобігати або усувати ураження мембран, у тому числі мембран гепатоцитів. Загалом впливати на цитоліз, в основі якого лежать процеси надлишкової ліпопероксидації, можна двома шляхами: гальмувати ПОЛ, безпосередньо або опосередковано діючи на патогенні агенти, стимулювати власний антиоксидантний захист організму в конкретному органі.

В літературі за останні 25 років накопичено багато робіт, присвячених вивченню гепатопротекторів з антиоксидантною дією. Багато гепатопротективних засобів належать до групи вільнорадикальних «сміттярів». Це ліпоєва кислота, вітаміни А, Е, С, силімарин (легалон), дибунол, нікомет, тауфон, мексидол, тіотриазолін, урсодезоксихолева кислота [9, 12, 15, 17, 26, 29, 30].

Але слід зазначити, що в разі використання засобів з тільки антиоксидантною дією лише дещо поліпшуються біохімічні і морфологічні показники, але перервати або значно загальмувати патологічний процес не вдається. Тому подальша розробка способів відновлення рівноваги системи ПОЛ і антиоксидантних систем залишається актуальною й досі.

Список літератури

1. *Зборовская И.А.* Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты / И.А. Зборовская, М.В. Банникова // Вестник РАМН. – 1995. – № 6. – С. 53–60.
2. *Кашулина А.П.* Роль перекисного свободнорадикального окисления в патологии и методы его изучения / А.П. Кашулина, Е.Н. Согникова // Мед. консультация. – 1996. – № 2. – С. 20–24.
3. *Скворцов В.В.* Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В. Скворцов // Гепатология. – 2003. – № 3. – С. 7–13.
4. *Basu S.* Carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation:eicosanoid formation and their regulation by antioxidant nutrients / S. Basu // Toxicology. – 2003. – Vol. 189 (1–2). – P. 113–127.
5. Antioxidant status and glutathione metabolism in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C / P. Boya, A. de la Pena, O. Belouqui et al. // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 31, № 5. – P. 808–814.
6. Association between reactive oxygen species and diseases activity in chronic hepatitis C / N. De Maria, A. Colantoni, S. Fagluoli et al. // Free Radic. Biol. Med. – 1996. – Vol. 21, № 3. – P. 291–296.
7. *Мазо В.К.* Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта / В.К. Мазо // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. – 1999. – № 1. – С. 47–53.
8. *Матюшин Б.Н.* Цитохром P450-зависимое гидроксирование и активность глутатион-зависимых ферментов печени при ее хроническом поражении / Б.Н. Матюшин, А.С. Логинов, В.Д. Ткачев // Вопр. мед. химии. – 1997. – Т. 43, № 4. – С. 256–259.
9. *Lefkowitz J.H.* Kupffer cell aggregation and perivenular distribution in steatohepatitis / J.H. Lefkowitz, J.H. Naythe, N. Regent // Mod. Pathol. – 2002. – Vol. 15 (7). – P. 699–704.
10. Проблемы нарушений окислительного гомеостаза и антиоксидантной терапии / Л.М. Овсянникова, С.М. Алехина, О.В. Дробинская и др. // Гастроэнтерология. – Дніпропетровськ, 2001. – С. 322–327.
11. *Bacon B.R.* Liver disease diagnosis and management / B.R. Bacon, A.M. Bisceglie. – New-York: Churchill Livingstone, 2000. – 481 p.
12. Silybin-beta-cyclodextrin in the treatment of patients with diabetes mellitus and alcoholic liver efficacy study of a new preparation of an antioxidantagent / F. Lirussi, A. Beccarello, G. Zanette et al. // Diabetes Nutr. Metab. – 2002. – Vol. 15 (4). – P. 222–231.
13. *Денисова Л.Н.* Роль витаминов-антиоксидантов и селена в процессах свободнорадикального окисления и их значение в ревматологии / Л.Н. Денисова, Л.С. Лобарева // Междунар. мед. журн. – 1998. – № 5. – С. 449–453.
14. *Дмитриев П.Ф.* Биохимические аспекты атерогенеза: роль антиоксидантов / П.Ф. Дмитриев // Терап. архив. – 1995. – Т. 67, № 12. – С. 73–77.
15. Супероксиддисмутаза – перспективный гепатопротектор / С.М. Дроговоз, В.В. Слышков, Т.Ф. Сарбаш и др. // Эксперим. и клин. фармакология. – 1993. – Т. 56, № 4. – С. 51–52.
16. Клиническая гастроэнтерология / под ред. Н.В. Харченко. – К.: Здоров'я, 2000. – 448 с.
17. Effects of silymarin MZ-80 on oxidative stress in patients with alcoholic cirrhosis // M.I. Lucena, R.J. Andrade, J.P. de la Cruz et al. // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 2002. – 40 (1). – P. 2–8.
18. *Иванова М.Р.* Изменение показателей активности супероксиддисмутазы и каталазы лейкоцитов у больных вирусными гепатитами В и С / Р.М. Иванова // Тез. докл. III Общероссийск. конф. с междунар. участием «Гомеостаз и инфекционный процесс». – Сочи, 2002. – С. 44.

19. Коломоєць М.Ю. Стан вільнорадикального окислення ліпідів та протирадикальних захисних систем при токсичних ураженнях печінки / М.Ю. Коломоєць, Е.І. Шоріков // *Врачебн. практика.* – 1998. – № 2–3. – С. 18–20.
20. Вільнорадикальне окислення ліпідів при хронічному токсичному гепатиті та шляхи його корекції / Л.М. Пасієшвілі, Л.М. Бобро, О.В. Сокруто, Н.П. Косенко // *Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шупіка.* – К., 2000. – Вип. 9, кн. 4. – С. 143–146.
21. Харченко Н.В. Вільнорадикальне окислення та стан антиоксидантного захисту у хворих на хронічні гепатити / Н.В. Харченко // *Гастроентерологія.* – Дніпропетровськ, 2001. – Вип. 32. – С. 504–509.
22. Mitochondrial lipid peroxides and antioxydant enzymes in colorectal adenocarcinoma tissues / O. Kanbalgi, G. Ozdemirler, T. Bulut et al. // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 59, № 4. – P. 205.
23. Engin A. Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells / A. Engin, N. Altan // *Haematologia (Budap).* – 2000. – Vol. 30, № 2. – P. 91–96.
24. Changes in the defense against free radicals in the liver and plasma of the dog during hypoxia and orhalothane anaesthesia / E.A. El-Bassiouni, M.M. Abo-Olio, M.H. Helmy et al. // *Toxicology* – 1998. – Vol. 128, № 1. – P. 25–34.
25. Антонова Т.В. Характеристики вирусного гепатита в связи с состоянием мембран лимфоцитов / Т.В. Антонова, С.Л. Николаенко, А.М. Большакова // *Терап. архив.* – 1998. – Т. 70, № 11. – С. 21–24.
26. Лапай В.С. Использование индукторов интерферона и антиоксидантов в терапии хронических гепатитов В / В.С. Лапай, Е.В. Никитин // *Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шупіка.* – К., 2000. – Вип. 9, кн. 4. – С. 85–89.
27. Oxidant stress is a significant feature of primary biliary cirrhosis / A. Aboutwerat, P. Pemberton, A. Smith et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2003. – Vol. 1637 (2). – P. 142–150.
28. Albano E. Free radical mechanisms in immune reactions associated with alcoholic liver disease / E. Albano // *Free. Radic. Biol. Med.* – 2002. – Jan. 15. – Vol. 32 (2). – P. 110–114.
29. Овсянникова Л.М. Антиоксидантные препараты: проблема выбора / Л.М. Овсянникова, Е.В. Носач // *Doctor.* – 2003. – № 1. – С. 74–76.
30. Поскрипко Ю.А. Антирадикальна та антиокислювальна активність структурно-модифікованих аналогів α -токоферолу // *Ліки.* – 1998. – № 2. – С. 76–80.

Е.Ю. Говоруха, А.Е. Шнайдерман

ЗНАЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Рассмотрены основные аспекты механизмов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты при различных патологических процессах, а также при патологии печени. Важное значение имеют собственные внутриклеточные системы антиоксидантной защиты и разработка фармакологических средств для поддержания этих систем.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, система антиоксидантной защиты, гепатит, цирроз печени.

E.Yu. Govorukha, A.Ye. Schneiderman

THE VALUE OF THE INTERACTION OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL PROCESSES

This article describes the main aspects of the mechanisms of lipid peroxidation and antioxidant defense system in various pathological processes, as well as in liver pathology. Important own intracellular antioxidant defense system and the development of pharmacological agents for the maintenance of these systems.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant protection system, hepatitis, cirrhosis of liver.

Поступила 07.10.16