

УДК 616.1/4-092.19

ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС І СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ПАТОГЕНЕЗІ ФОРМУВАННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ

©Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. У статті наведені відомості про значення оксидативного стресу в життєдіяльності організму, його особливості при різних патологічних процесах, методи його оцінки. Виявлення оксидативного стресу в організмі важливе вже на ранніх, іноді доклінічних стадіях різних захворювань, при оцінці ступеня тяжкості патологічного процесу, для контролю ефективності профілактичних і лікувально-реабілітаційних заходів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: оксидативний стрес, норма, патологія, методи оцінки.

Вступ. В умовах сучасного екологічного стану спостерігається активація процесів ліпопероксидації на тлі пригнічення функціональних можливостей антиоксидантного захисту. Дослідження останніх років показують, що серед патогенетичних механізмів розвитку багатьох захворювань саме цей процес відіграє провідну роль [1, 2, 3, 7, 13, 15, 16].

Основна частина. З літературних даних відомо, що у процесі обмінних реакцій, які проходять за участю кисню, в клітинах організму утворюються значно активніші, сильніші та агресивніші окисники, ніж кисень, так звані активні форми кисню (АФК) [8, 10].

АФК, вільні радикали, прооксиданти – це молекулярні частинки, які мають непарний електрон на зовнішній орбіті і високу реакційну здатність, яка полягає у пошкодженні білків, нуклеїнових кислот і ліпідів біологічних мембран клітин. У нормі в здоровому організмі утворення АФК відбувається безперервно.

Прооксиданти можна поділити на дві групи: нерадикальні форми та вільні радикали. До нерадикальних форм прооксидантів належать перекис водню (H_2O_2), синглетний кисень (1O_2), гіпохлорна кислота ($HOCl$) та озон (O_3). До вільнорадикальних прооксидантів відносяться гідроксильний (OH^\cdot), супероксидний ($O_2^{\cdot-}$), нітороксидний (NO^\cdot) та ліпопероксидний (LOO^\cdot) радикали [5, 6, 8, 10, 14, 18].

Доведено, що АФК та інші прооксиданти беруть участь у механізмах бактерицидності, в синтезі біологічно активних речовин, в обміні колагену, регуляції проникності мембран та ін. Формування вільних радикалів – важливий захисний механізм, який лежить в основі неспецифічного імунітету: фагоцитоз призводить до значного підвищення вмісту вільних радикалів у фагоцитуючій клітині з одночасним підвищенням потреби в кисні в 20 і більше разів (так званий «дихальний вибух»). Але одночасно АФК є основою патогенезу багатьох патологічних процесів, мають антигенні

властивості, запускають автоімунні процеси пошкодження тканин, викликають бронхоконстрикцію тощо [11].

Слід зазначити, що існування людини в умовах сучасної техногенної цивілізації неминуче призводить до постійної появи стресових ситуацій і в кінцевому результаті до розвитку патологічних змін в різних системах та органах. Негативний вплив факторів навколишнього середовища (тютюновий дим, забруднення повітря викидами транспорту та промислових підприємств, радіаційне та ультрафіолетове випромінювання, ксенобіотики, в тому числі ліки, антисептики, пестициди, промислові розчинники та ін.), надмірне фізичне навантаження, стрес, переважно супроводжуються підвищенням утворення вільних радикалів [18].

Порушення обміну речовин та енергії, накопичення активних пошкоджуючих агентів (вільних радикалів, прооксидантів, АФК), які ініціюють пошкодження клітин і призводять до розвитку різних патологічних станів, отримало назву оксидативного стресу [5, 6, 10]. Його основу складає вільнорадикальне окиснення жирних кислот, чи так зване перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ).

У даний час доведено, що процес ПОЛ починається з реакції ініціювання ланцюга, внаслідок якого утворюються супероксидний і гідроксильний радикали [1, 5, 14, 18]. Якщо такий радикал утворюється поблизу клітинної мембрани, він має тенденцію реагувати з поліненасиченими жирними кислотами (ПНЖК) білкових ланцюгів ліпідів з утворенням вільного радикалу вуглецю в мембрані. Останній, реагуючи з молекулярним киснем, утворює пероксильний радикал (LOO^\cdot).

У разі відсутності відповідного антиоксиданта перекис ліпіда «витає» водень з іншої ПНЖК з утворенням гідрпероксиду і нового вуглецевого радикалу. Ця реакція починає новий етап вільнорадикального ланцюгового процесу, коли гідрперокси розпадаються, ініціюючи нові ланцюги. Але не всі радикали продовжують ланцюги, частина їх взаємодіють між собою, утворюючи неактивні

продукти, що призводить до обриву ланцюга. Крім спонтанного обриву ланцюгів, переривання можливе при взаємодії з Fe^{3+} , а також при взаємодії з антиоксидантами [5, 6, 10, 12, 14].

У результаті лавиноподібної реакції вільнорадикального окислення утворюється велика кількість продуктів ПОЛ, до яких відносяться:

- гідроперекиси ліпідів (первинні продукти ПОЛ – нестійкі речовини, які легко піддаються подальшому перетворенню зі створенням цілого ряду більш стійких вторинних продуктів окиснення: альдегідів, кетонів, ряду низькомолекулярних кислот (мурашиної, оцтової, масляної). Ці речовини є токсичними для клітин, призводять до порушення функції мембран і метаболізму в цілому;

- дієнові кон'югати – утворюються шляхом відриву атома водню від молекули ПНЖК, частіше арахідонової (ліпоперекиси зі спарованими подвійними зв'язками);

- перекисні радикали - H^{\cdot} , $\cdot OH$, H_2O_2 ;

- малоновий альдегід – утворюється в процесі окисної деструкції ліпідів, входить до складу вторинних продуктів ПОЛ;

- шифові основи – кон'юговані сполуки, які утворюються з ПНЖК, альдегідів та інших вторинних продуктів ПОЛ.

Для оцінки інтенсивності ПОЛ найбільш часто використовують кількісне визначення малонового альдегіду (МА) [5, 6, 8, 10, 18]. Його підвищення є методом раннього виявлення метаболічних порушень в організмі, навіть на доклінічній стадії захворювання.

На протипагу вільнорадикальним процесам в організмі існує антиоксидантна система (АОС), яка являє собою сукупність захисних механізмів клітин, тканин, органів та систем, спрямованих на збереження і підтримку гомеостазу в організмі. Рівновага між цими двома протилежними складовими підтримує перекисне окиснення на певному низькому рівні, перешкоджаючи розвитку ланцюгового окисного процесу і характеризує антиоксидантний статус організму [6, 9, 18]. Без цієї універсальної ендогенної системи захисту нормальне існування організму в біосфері Землі в умовах забрудненої атмосфери, природного радіаційного фону і ультрафіолетового випромінювання Сонця було би неможливим [18].

Розрізняють ферментативні та неферментативні складові АОС. Ферментативна ланка представлена глутатіонпероксидазою, супероксиддисмутазою та каталазою. Вони мають певну спеціалізацію по відношенню до конкретних видів радикалів і перекисів [5, 8, 14, 18].

Неферментна ланка АОС складається із сполук низькомолекулярної та білкової природи. Сюди належать жиророзчинні антиоксиданти (вітамін Е,

вітамін А, убіхінон, кератиноїди, стероїдні гормони), сірковмісні амінокислоти (сечовина, сечова кислота, білірубін, адреналін, поліаміни), низькомолекулярні водорозчинні антиоксиданти (вітамін С, глутатіон) та білкові антиоксиданти (церулоплазмін, трансфери, ферритин, сироватковий альбумін, гаптоглобін, мелатонін, нейропептиди) [18].

Вітамін Е (токоферол) серед жиророзчинних антиоксидантних мембранопротекторів відіграє важливу роль, володіючи здатністю підвищувати рівень природних ліпідних антиоксидантів. Він взаємодіє з гідроксильним радикалом ($\cdot OH$), здійснює пригнічувальну дію на синглетний кисень, інактивує супероксидний радикал та інгібує ліпідні радикали, захищає від токсичної дії озону, блокуючи ініційовані ним радикальні реакції [5, 10, 14, 19].

Природним жиророзчинним антиоксидантом, який синтезується в клітинах і постійно регенерує з окисленої форми, є убіхінон. Його роль як важливого переносника електронів в дихальному ланцюзі зумовлює покращення прогнозу при різних патологіях [5, 11, 14, 15].

Антиоксидантна функція вітаміну А – захист біологічних мембран від пошкодження активними формами кисню [17].

Аскорбінова кислота (вітамін С) є найважливішим антиоксидантом міжклітинної рідини, не синтезується і не має депо в організмі людини; зв'язує та інактивує АФК ($O_2^{\cdot -}$, $\cdot OH$) і органічні пероксиди; захищає ліпіди від окисного пошкодження, захоплюючи вільні радикали до того, як вони досягнуть мембрани; відновлює окиснену форму вітаміну Е; грає провідну роль в антиоксидантному захисті головного мозку [6, 8, 10, 14, 18].

Глутатіон виконує функцію донора і кофактора ряду антиоксидантних ферментних систем. Зниження внутрішньоклітинного вмісту відновленого глутатіону, зумовлене генетичною недостатністю ферментів його синтезу чи введення антагоністів, істотно знижує стійкість клітин і організму до променевого ураження чи інтоксикації. На частку глутатіону припадає 90–95 % всіх небілкових тіолових сполук. Найбагатші на глутатіон тканини печінки та мозку. Функції глутатіону різноманітні: захист від активних форм кисню, відновлення дисульфідних зв'язків, вплив на активність численних ферментів, підтримка оптимального стану біомембран, реалізація коферментних функцій, участь в обміні ейкозаноїдів, функціонування в якості резерву цистеїну, участь в біосинтезі нуклеїнових кислот, підвищення клітинної резистентності до токсинів та інших шкідливих впливів, стимуляція проліферації [5, 10, 14, 18].

Заслуговує на увагу ще одна група антиоксидантів – біофлавоноїди. Вони знижують артеріальний тиск, пропульсивну активність мускулатури кишечника, знімають бронхоспазм, зміцнюють

стінки капілярів. Одним з найбільш відомих представників цієї групи є вітамін Р (рутин) [6, 18].

В антиоксидантному захисті рідких середовищ організму відіграють важливу роль також сірковмісна кислота таурин, сечовина, сечова кислота, білірубін, поліаміни. Сечовина міститься в рідких середовищах організму, перешкоджаючи утворенню метгемоглобіну. Ефективно захищає центральну нервову систему, легені і кров від оксидативного стресу. Сечова кислота також інгібує ПОЛ і відновлює метгемоглобін з утворенням малоактивного радикала урату, захищає клітини крові, частково зв'язана з білками і вивільняється в стресових ситуаціях [4, 6, 14].

Церулоплазмін – багатofункціональний мідьвмісний білок сироватки крові (2-глобулінової фракції), глікопротеїн. Синтезується в гепатоцитах і є головним позаклітинним антиоксидантом крові, інгібує ПОЛ до 50 % за рахунок перехоплення та інактивації супероксидного радикала ($O_2^{\cdot-}$). Діє як антиоксидант, має потужну протизапальну дію. Він здійснює транспорт міді, доставляє її в тканини для синтезу цитохром-С-оксидази та інших ферментів, бере участь в регуляції функцій біогенних амінів, є стимулятором кровотворення і регулятором функцій крові [5, 8, 18].

Важливу роль у процесах АОЗ відіграють також антиоксиданти непрямой дії, тобто речовини, які не беруть безпосередньої участі в антиоксидантних процесах, проте сприяють підвищенню рівня ферментних антиоксидантів. До цієї групи можна віднести вітаміни групи В, вітамін РР (нікотинова кислота), вітамін К [18].

ЛІТЕРАТУРА

1. Исследование процессов свободнорадикального окисления липидов в ликворе детей с гидроцефалией / И. А. Арефьев, М.Л. Демчик, А. А. Артарян, Д. А. Мирсадоров [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1999. – № 4. – С. 16-19.

2. Бабінець Л. С. Дисбіоз товстої кишки як чинник порушень в антиоксидантному статусі хворих на хронічний панкреатит у поєднанні із хронічним захворюванням легень, шляхи оптимізації лікування / Л. С. Бабінець, О.С. Квасніцька // Вісник наукових досліджень – 2011. – № 4. – С. 44-48

3. Бабінець Л. С. Роль про- та антиоксидантного статусу і тютюнопаління у формуванні трофологічних розладів при хронічному панкреатиті поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень / Л. С. Бабінець, О. С. Квасніцька // Вестник Клуба Панкреатологов. – 2012. – № 4. – С. 6–7.

4. Роль радикалів у окиснюванні ліпопротеїдів плазми крові людини / І. М. Бараненко, С. А. Щекоталіна, Ш. Бейзигель, А. С. Контуш // Одеський медичний вісник – 2003. – № 6 (80) – С. 9–12.

Захворювання, які належать до класу вільно-радикальної патології, широко розповсюджені. Ослаблення антиоксидантного захисту і неконтрольоване підсилення процесів ПОЛ є однією з важливих ланок патогенезу захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної, сечовидільної систем та різноманітних інфекційних процесів. При цьому в крові та тканинах досягають високих концентрацій продукти ПОЛ, зокрема МА, який дестабілізує клітинні мембрани. Відомо, що інтенсивність процесів ПОЛ залежить від ступеня вираженості запального процесу, у зв'язку з чим ефективність лікування зумовлена ступенем захисту клітинних мембран [1 – 3, 7, 9, 13, 15, 16].

Висновки. 1. Вивчення показників оксидативного стресу, який розвивається в результаті дисбалансу між оксидантною та антиоксидантною системами, допомагає розкрити патогенез багатьох патологічних процесів, оцінити ступінь ризику їх виникнення, прогнозувати особливості перебігу захворювання.

2. Усунення оксидативного стресу допомагає підвищити ефективність профілактичних і лікувальних заходів.

3. Необхідність ширшого застосування антиоксидантів в комплексній терапії гострих та хронічних захворювань разом з іншими патогенетичними методами лікування потребує подальшого вивчення.

Перспективи подальших досліджень. У наступних дослідженнях планується вивчити роль ПОЛ та АОС в патогенезі хронічного панкреатиту і запропонувати програми корекції.

5. Барабой В. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой. – К. : Наукова думка, 1997. – 420 с.

6. Беленічев І. Ф. Антиоксиданти: сучасне уявлення, перспективи створення / І. Ф. Беленічев, С. І Коваленко, В. В Дунаєв // Ліки – 2002. – № 1. – С. 25–29.

7. Бизенкова М. Н. О роли активации процессов липопероксидации в механизмах ишемического повреждения миокарда. / М. Н. Бизенкова, Н. П. Чеснокова // Современные наукоемкие технологии. – М, – 2006. – № 2. – С. 26–31.

8. Антиоксидантні засоби – необхідні компоненти комплексної фармакотерапії / Н. О. Горчакова, С. А. Олійник, К. Г. Гаркава [та ін.] // Фітотерапія в Україні – 2000. – № 1. – С. 7–13.

9. Гусев В. А. Свободнорадикальная теория старения в парадигме геронтологии / В. А. Гусев // Успехи геронтологии – 2000. – № 4. – С. 41–49.

10. Зенков Н. К. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньшыкова. – М. : Наука, 2001. – С. 25–80.

11. Корж Е. В. О диагностической ценности чрезмерного угнетения процессов перекисного окисления липидов крови / Е. В. Корж // Лік. справа. – 2000. – № 5. – С. 101–103.
12. Коломоец Е. В. Особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у кур в онтогенезе и после воздействия антиоксидантами / Е. В. Коломоец, В. В. Калитка // Укр. біохім. журн. – 2002 № 5 – С. 62–65.
13. Масик Н. П. Роль перекисного окиснення ліпідів у патогенезі системних проявів у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / Н. П. Масик // Biomedical and biosocial anthropology. – 2008. – № 10. – С. 17–21.
14. Овсянникова Л. Антиоксидантные препараты: проблема выбора. / Л. Овсянникова, Е. Носок // Доктор. – 2003. – № 1. – С. 74–76.
15. Солдатов А. М. Витамины антиоксидантного действия и дистрофия сетчатки / А. М. Солдатов // Вопросы медицинской химии – 1994. – № 5 – С. 38–42.
16. Стародуб Є. М. Застосування антиоксидантів у лікуванні хронічних захворювань печінки / Є. М. Стародуб, О. Є. Самогальська // Здоров'я України. – 2004. – № 5 (90). – С. 36.
17. Четыркин С. В. Транспорт и метаболизм витамина А / С. В. Четыркин // Укр. біохім. журнал. – 2000 – Т. 72, № 3 – С. 12–24.
18. Чучалин А. Г. Система оксиданты – антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2004. – № 3. – С. 111–116.

OXIDATIVE STRESS AND THE SYSTEM OF ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE PATHOGENESIS OF THERAPEUTIC PATHOLOGY FORMATION

©L. S. Babinets, I. M. Halabitska

HSEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine"

SUMMARY. In the article there are presented the data of the significance of oxidative stress for vital functions of an organism, its particularities at different pathological processes, methods of its evaluation. The disclosure of oxidative stress is of great importance in early, sometimes in pre-clinical stages of different diseases, at the evaluation of the seriousness of pathological processes, for the control of prophylactic, medical and rehabilitation measures effectiveness.

KEY WORDS: oxidative stress, norm, pathology, methods of evaluation.