ISSN 1561-6274. Нефрология. 2001. Том 5. № 1.

© Ф.А.Тугушева, 2001
УДК 612.015.1:616.611-002-036.12+577.1

Ф.А.Тугушева

ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ЗАЩИТНАЯ РОЛЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В НОРМЕ И У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ. ЧАСТЬ I

F.A.Tugusheva

LIPID PEROXIDATION PROCESSES AND PROTECTIVE ROLE OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM IN HEALTHY SUBJECTS AND IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS. PART I

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность.

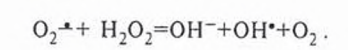
Key words: lipid peroxidation, antioxidant system, chronic glomerulonephritis, chronic renal insufficiency.

1.1. Общая характеристика процессов свободно-радикального окисления липидов. Необходимым звеном жизнедеятельности любой клетки является перекисное окисление липидов (ПОЛ). ПОЛ — это физиологический процесс, обеспечивающий в организме фаго- и пиноцитоз, синтез простагландинов, лейкотриенов, холестерина (ХС), прогестерона [11, 42]. Данный механизм лежит в основе обновления и перестройки биологических мембран, регуляции их состава, проницаемости и активности мембраносвязанных ферментов [6]. По своей химической природе ПОЛ — это вариант свободнорадикального окисления (СРО), реакциям которого подвержены все без исключения соединения, однако наиболее чувствительны к СРО липиды: в первую очередь, ненасыщенные жирные кислоты (НеЖК), как свободные, так и в составе фосфолипидов (ФЛ) [1, 8].

СРО является цепным самоиндуцирующимся процессом непосредственного переноса кислорода на субстрат с образованием перекисей, альдегидов, кетонов [30]. Чаще всего инициируют СРО так называемые активные формы кислорода (АФК). Сам по себе этот элемент опасности для клетки не представляет, но, в силу уникальности электронной структуры кислорода [47], его восстановление идет в несколько этапов с образованием активных и токсических интермедиатов, таких как перекись водорода (H_2O_2), супероксидный анион ($O2^{-\bullet}$), гидроксильный радикал ($OH^{\bullet}$) и т. д. [14, 47].

1.1.1. Активные формы кислорода и механизмы их образования. Установлено, что в организме АФК постоянно образуются активированными макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, эндотелиальными, гладкомышечными и другими клетками (в частности, в почках — гломерулярным эпителием и мезангиальными клетками) в ходе так называемого «респираторного взрыва» [51, 70, 81]. На молекулярном уровне его суть заключается в запуске системы переноса электронов — НАДФ-оксидазного комплекса, который способен осуществлять восстановление молекулярного кислорода в присутствии восстановленного НАДФ. В свою очередь, НАДФ-оксидаза активируется бактериями, пептидами, антителами, компонентами комплемента, цитокинами и т. д. (Следует отметить, что одновременно происходят активация и транслокация протеинкиназы С, фосфорилирование тирозиновых киназ, активация связанных с ГТФ белков, изменение уровня ионов кальция, активация фосфолипаз A_2 и Д, а также связанное с этим освобождение из мембран компонентов ФЛ и т. д.). В результате молекула кислорода восстанавливается за счет НАДФН до супероксиданиона [67]. Кроме того, этот продукт одноэлектронного восстановления кислорода образуется под действием ксантиноксидазы, альдегидоксидазы, диоксигеназы, а также спонтанно (за счет автоокисления гидрохинонов, катехоламинов, лейкофлавинов) [14, 47]. Супероксиданион под действием фермента супероксиддисмутазы (СОД) превращается в

перекись водорода, которая, в свою очередь, в присутствии двухвалентного железа может модифицироваться в гидроксильный радикал. Кроме того, супероксиданион способен вступить во взаимодействие с перекисью водорода по реакции Габера—Вайса, что также приводит к образованию самого активного из инициаторов СРО гидроксильного радикала — продукта трехэлектронного восстановления кислорода [11, 14, 49]:



$$O_2^{\bullet-} + H_2O_2 = OH^- + OH^\bullet + O_2 .$$

Гидроксильный радикал отвечает за целый ряд токсических эффектов, особенно в присутствии металлов переменной валентности, среди которых максимальной способностью активировать СРО обладают ионы железа [18, 47].

Следует отметить, что в инициации СРО участвует также синглетный кислород, а все вышеперечисленные промежуточные метаболиты — продукты восстановления кислорода — чрезвычайно реакционноспособны и могут самостоятельно запускать новые цепи радикальных реакций [49].

Кроме того, в фагоцитах под действием миелопероксидазы из перекиси водорода могут образовываться синглетный кислород и гипохлорная кислота (HOCl), которая также является чрезвычайно токсическим соединением, превращающимся в дальнейшем в различные хлорамины (RNH-Cl) за счет взаимодействия с таурином и β-аминокислотами [67].

Физиологический смысл образования всех вышеперечисленных соединений состоит в том, что АФК являются составной частью неспецифической защитной системы организма против патогенов, микроорганизмов, опухолевых клеток. Однако нормальные клетки организма также могут стать мишенью АФК, например, в участках острого воспаления.

1.1.2. Роль оксида азота в повреждающем действии активных форм кислорода на организм. Говоря об АФК, нельзя не сказать об оксиде азота (NO), образующимся в ходе окисления L-аргинина в L-цитруллин, главным образом в клетках эндотелия. Однако фермент NO-синтаза, под действием которой образуется эта активная форма кислорода, имеется также в макрофагах, нейтрофилах и многих других клетках, например в клетках гломерулярного мезангия [73]. Его экспрессия происходит при развитии воспаления, в ответ на бактериальные эндотоксины и цитокины.

Спектр физиологического действия NO достаточно широк [34, 39, 44, 50], но основной его эффект заключается в регуляции сосудистого тонуса, в том числе, в качестве вазодилататора, в сердце, мозге и почках [67, 79]. В настоящем обзоре основной интерес представляет реакция взаимодействия NO с супероксиданионом с образованием пероксинитрита ($ONOO^-$), а затем пероксиазотистой кислоты — HOONO, которая превращается в двуокись азота и особо активный гидроксильный радикал. Это приводит по крайней мере к двум результатам. Во-первых, к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации, что сопровождается недостаточной перфузией органов, и к системной артериальной гипертензии. Во-вторых, гидроксильный радикал оказывает мощное повреждающее действие на клетки [70, 79]. Таким образом, NO представляет собой вещество, связывающее и инактивирующее суперокисданион, но при этом происходит образование другого цитотоксического соединения — гидроксильного радикала [34].

1.1.3. Механизмы повреждающего действия активных форм кислорода. Реакциям СРО с участием АФК подвергаются аминокислоты, белки, углеводы [8, 82, 83], но, как уже было указано выше, для организма решающее значение имеет окисление ФЛ и НеЖК [1, 30]. Во всех НеЖК имеется дивинилметановая структура, которая легко вступает в реакцию отрыва водорода от атома углерода в α-положении от двойной связи, что приводит к образованию стойких свободных радикалов, а в присутствии кислорода — к образованию перекисного радикала, а затем — перекиси [11, 24, 41, 42, 47, 49]. В перекиси НеЖК имеются две сопряженные двойные связи. Именно поэтому данные первичные продукты окисления НеЖК получили групповое название диеновые конъюгаты, а содержание их традиционно определяют в гептановых экстрактах по поглощению света с длиной волны 233 нм [8, 49] (схема 1).

Гидроперекисный радикал и гидроперекиси липидов (ГПЛ) запускают новые цепи свободнорадикальных реакций, что замыкает порочный круг и создает благоприятные условия для выхода процесса из-под контроля защитных гомеостатических систем, причем, чем больше содержание в липидах полиненасыщенных жирных кислот (линолевая, линоленовая, арахидоновая), тем выше скорость их переокисления [8, 11, 33]. Кроме того, следует отметить, что степень повреждающего действия кислорода зависит также от его парциального давления [30] и от наличия ионов металлов переменной валентности (главным образом, железа), которые способны вступать в реакции инициирования, разветвления и обрыва цепей СРО [7].

Первичные продукты ПОЛ — ГПЛ представляют из себя достаточно неустойчивые вещества, которые подвергаются дальнейшему

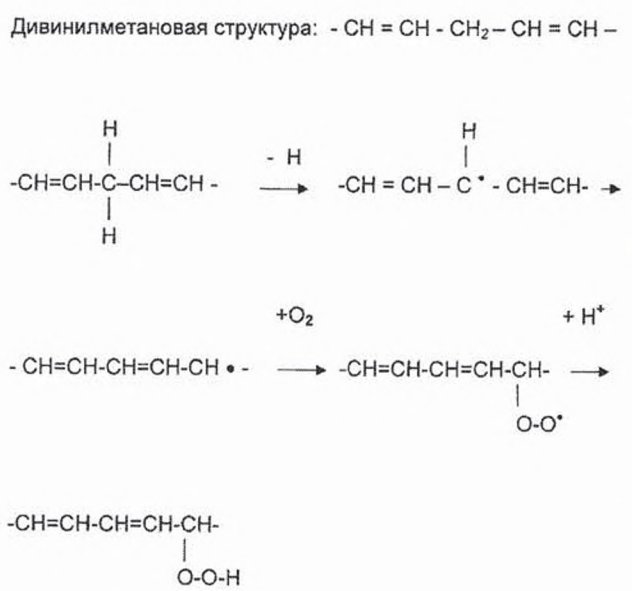


Схема 1. Механизм образования гидроперекисного радикала и перекиси ненасыщенной жирной кислоты с системой конъюгированных двойных связей.

окислению с образованием более устойчивых вторичных продуктов: альдегидов, кетонов, спиртов и низкомолекулярных кислот (муравьиной, уксусной, масляной) [1]. Среди продуктов ПОЛ, образовавшихся в результате повторных атак окислителей на НеЖК, ключевое место занимает малоновый диальдегид.

Учитывая, что основной субстрат липидной пероксидации — НеЖК — является обязательным компонентом любой биологической мембраны [30, 32], негативные последствия стимуляции реакций ПОЛ отражаются в первую очередь на состоянии всех без исключения клеточных мембран. Включение в состав НеЖК гидроперекисных группировок повышает их гидрофильность, что приводит к взаимной переориентации жирнокислотных остатков и объединению их в перекисные кластеры. Появление последних приводит к возникновению новых каналов проводимости вследствие латеральной диффузии молекул в мембране, снижению текучести и повышению жесткости мембран, нарушению белок-липидных взаимодействий, что, соответственно, препятствует конформационным превращениям ферментов в ригидном матриксе, и приводит, чаще всего, к снижению их активности. Появление зон с различной вязкостью может сопровождаться концентрированием рецепторов с образованием рецепторных кластеров и полимерных форм рецепторов с измененным сродством к гормонам [2, 3, 7, 8, 11, 13, 16, 25, 41].

Инактивация белков усугубляется из-за формирования Шиффовых оснований (ШО). Между карбонильными производными, образовавшимися при окислении НеЖК (в первую очередь, малоновым диальдегидом, а также другими альдегидами и кетонами), и аминосодержащими компонентами (аминокислоты и их эфиры, белки, нуклеиновые кислоты, ФЛ — фосфатидилэтаноламин, фосфатидилфенилаланин) формируются ковалентные межмолекулярные сшивки. При этом синтезируются ненасыщенные вещества, содержащие 1-амино-3-имино-группировку, общего строения типа R-N=CH-CH=CH-NH-R, так называемые ШО [31, 69, 77], которые можно расценивать как конечные продукты ПОЛ [21]. Многие исследователи рекомендуют оценивать процессы ПОЛ именно по накоплению ШО, которые к тому же являются флюоресцентными соединениями (оптимальная длина возбуждения лежит в диапазоне 360—400 нм, оптимальная длина испускания составляет 420—470 нм) [31, 61, 66]. ШО — это сборная группа веществ, которые, в зависимости от их химических свойств, можно разделить на три подгруппы: нерастворимые (к которым относится липофусцин), жирорастворимые (содержание которых коррелирует с поглощением кислорода и образованием веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой), и водорастворимые (их образование напрямую зависит от интенсивности ПОЛ) [68, 69].

Сходные мембранные изменения касаются и внутриклеточных мембран: по новым каналам проводимости в клетку устремляются ионы кальция, которые мощно активируют фосфолипазы (ФЛазы), освобождающиеся из лизосом. Образовавшиеся под действием ФЛаз лизоформы ФЛ и свободные жирные кислоты обладают детергентными свойствами, что еще более разупорядочивает мембраны (хаотропный эффект) и делает их более подверженными ПОЛ [8, 30, 41]. Таким образом, замыкается порочный круг, цепь преобразований становится неуправляемой уже в том случае, когда реакциям ПОЛ подвергается всего 2—5% от общего содержания ФЛ в мембранах [42]. В конечном итоге чрезмерная активация ПОЛ может привести к цитолизу.

Кроме того, при стимуляции ПОЛ спектр ФЛ клеточных мембран изменяется таким образом, что они обогащаются фосфатидилхолином и сфингомиелином, которые являются наиболее устойчивыми к окислению. И наоборот, при усилении антиокислительной активности липидов в мембранах увеличивается содержание легко окисляемых фракций — фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина и фосфатидилинозита [3]. При усилении ПОЛ липиды мембран содержат больший процент насыщенных жирных кислот, чем в норме. Изменяется соотношение меж-

ду количеством ХС и ФЛ, так как при усилении ПОЛ относительное содержание ФЛ уменьшается, а ХС — увеличивается [3].

Большинство исследователей придерживаются мнения о наличии неферментативного и ферментативного ПОЛ [26]. В последнем случае ПОЛ подвергаются только поли-НеЖК в определенных локусах клетки, а катализируют эти реакции две группы ферментов — липоксигеназы и циклооксигеназы [35].

1.2. Система антиоксидантной защиты организма.

1.2.1. Общая характеристика системы антиоксидантной защиты организма. Как уже указывалось, ПОЛ свойственно нормально метаболизирующей клетке. Окисление идет со значительной скоростью, но стационарная концентрация перекисей довольно мала вследствие наличия сложной системы взаимодействующих путей ее регуляции. Под действием тех или иных агентов скорость ПОЛ может изменяться, однако системы, регулирующие ПОЛ, обладают способностью быстро возвращать уровень ПОЛ к норме [3, 10].

Действию системы СРО липидов противостоит мощная многокомпонентная антиоксидантная система (АОС) [1, 9, 47]. Она выполняет защитную функцию, надежно ограничивая ПОЛ на всех его этапах, начиная от стадии образования активных форм кислорода. К компонентам АОС относятся: акцепторы электронов — витамины Е и K_3; акцепторы $O_2^{-\bullet}$ — метионин, цистеин; ловушки $OH^\bullet$ — алифатические спирты, а также факторы обезвреживания токсических продуктов ПОЛ — токоферол (ТФ), ионол, СОД, глутатионпероксидаза (ГПО), хелаторы металлов переменной валентности. К факторам антиоксидантной (АО) защиты следует также отнести нормальный (достаточный) уровень липидных компонентов мембран, строго определенный спектр мембранных составляющих, а также их упорядоченную организацию, что препятствует хаотропному эффекту. На схеме 2, предложенной Ф.З.Меерсоном в 1984 г. [41, 42], представлены точки приложения основных факторов АОС, не позволяющие реакциям ПОЛ выйти из-под контроля, однако, следует помнить, что ослабление любого звена АОС, будучи ничем не компенсировано, активирует ПОЛ [10].

1.2.2. Краткая характеристика отдельных компонентов системы антиоксидантной защиты организма.

1.2.2.1. Токоферол (ТФ) — основной жирорастворимый антиоксидант организма. ТФ, или витамин Е, является по сути дела единственным и самым мощным липидорастворимым антиоксидантом как в плазме, так и в любой клеточной мембране [16, 64]. Общепринято, что действие ТФ сводится к следующим механизмам:

1) защита от избыточного ПОЛ за счет очень высокой антирадикальной активности. Подобно другим фенольным производным, ТФ взаимодействует с радикалами как донор водорода и ловушка электронов [9], а его углеводородный «хвост» является каналом удаления радикалов из углеводородной зоны мембран [1, 15, 54];

2) стабилизация липидного состава и физического состояния бислоя (фактор структурной стабилизации мембран) [15, 54];

3) защита от деструкции, вызванной продуктами гидролиза ФЛ под действием ФЛазы А2: ФЛаза деполяризует мембрану, снижает ее микровязкость и увеличивает ее отрицательный поверхностный потенциал за счет образования свободных жирных кислот и фосфатидной кислоты, в то время как ТФ связывает продукты гидролиза ФЛ и уменьшает хаотропный эффект [54]. Кроме того, ТФ повышает микровязкость мембран [20], тем самым снижая пассивную проницаемость для ионов [28];

4) блокирование повреждающего действия синглетного кислорода и других активных форм кислорода [54].

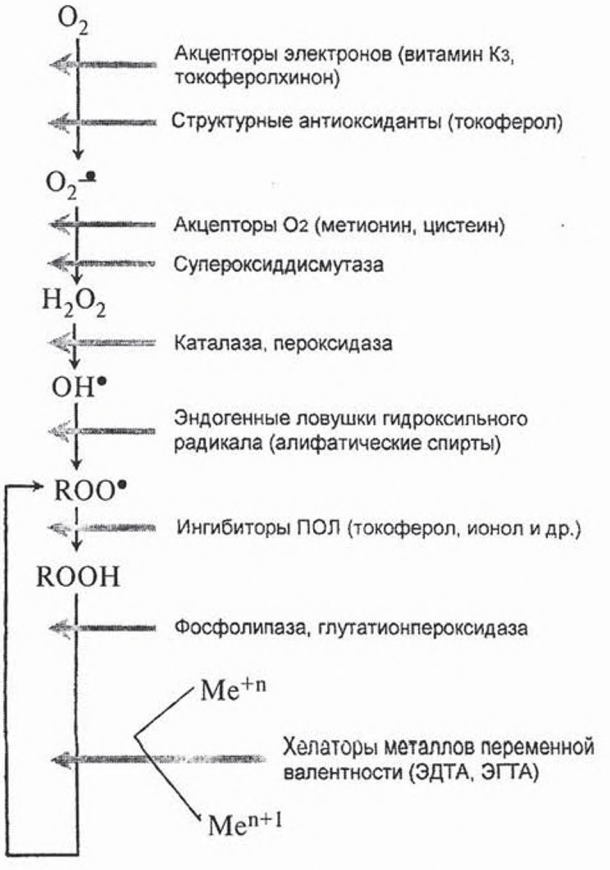


Схема 2. Система антиоксидантной защиты организма.

Кроме того, установлено, что ТФ участвует в синтезе гемоглобина, в процессе эритропоэза, увеличивает время жизни красных кровяных клеток, способствует их функциональной полноценности и биосинтезу внутриклеточных предшественников глутатиона, а также — поддержанию активности глутатионредуктазы [57, 65, 78].

При недостатке ТФ может произойти разобщение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, уменьшается поглощение кислорода, концентрация убихинона, содержание ферментов дыхательной цепи [17].

Имеются данные о том, что около 20% ТФ в плазме переносится с фракцией липопротеидов (ЛП) низкой плотности (ЛПНП), а еще 50% — фракцией ЛП высокой плотности (ЛПВП), что определяет АО свойства последней [29]. Кроме того, в плазме исследователи выделяют особый белок, связывающий и переносящий ТФ [17]. Между ЛПВП и ЛПНП происходит обмен ТФ. Кроме того, доказано, что существует обмен ТФ между плазмой и эритроцитами: этот обмен занимает 84—86 ч и находится в зависимости от уровней гематокрита и общей концентрации липидов в плазме [64].

Концентрация ТФ в плазме тесно связана с концентрацией липидов в ней (в частности, с уровнями триглицеридов и ХС) [58]. Установлено, что чем выше содержание в крови ТФ, тем чаще это сочетается с гиперлипидемиями.

АО-свойства ТФ в большой степени зависят от уровней других витаминов с АО-свойствами — аскорбиновой кислоты [15, 27] и витамина А [15, 55]. При недостатке одного компонента система дополняется активностью другого. С другой стороны, избыточное поступление одного АО вещества за счет антагонизма с другими компонентами не приводит к избыточному торможению ПОЛ, обеспечивая АО-гомеостаз организма [55].

Подытоживая все вышесказанное, следует остановиться на химическом механизме, который лежит в основе всех вышеперечисленных АО-свойств ТФ. Витамин Е встраивается в биологические мембраны и структурирует их подобно ХС. Однако, в отличие от последнего, ТФ преимущественно включается в участки с наибольшим содержанием НеЖК (в частности, со стороны цитоплазмы и во внутренней мембране митохондрий). Гидрофильное кольцо обращено к поверхности мебраны, а гидрофобный «хвост» — внутрь мембраны, обеспечивая максимальное физическое взаимодействие с НеЖК, в первую очередь с длиной углеводородного радикала 16—20 атомов, т. е. сопоставимую с длиной углеводородного «фитиля» ТФ. Следует помнить, что это не просто «заполнение пустот», а специфическое межмолекулярное взаимодействие. Одна молекула ТФ реагирует больше, чем с одной молекулой ФЛ, так как боковые метильные радикалы размещаются в карманах, где имеется цис-двойная связь НеЖК. Именно такая локализация молекулы ТФ в биомембранах и частицах ФЛ обеспечивает антиоксидантные свойства витамина Е и его способность быть стабилизатором мембран [76].

1.2.2.2. Антиоксиданты, содержащие в своей структуре восстановленную сульфгидрильную группу или нуждающиеся в восстановленном тиоле для проявления биологической активности. Приведенное выше простое перечисление функциональных компонентов АОС показывает, что их можно подразделить на группу липидорастворимых и водорастворимых компонентов. В составе второй группы ключевое место принадлежит веществам, содержащим восстановленную сульфгидрильную группу (SH-группу) или нуждающихся в присутствии тиолов для проявления активности. Так, в состав неферментативного звена АОС входят низкомолекулярные тиолы (восстановленный глютатион) и тиолсодержащие белки, которые, по некоторым данным, даже более реактивны по отношению к свободным радикалам, чем восстановленный глютатион (к такого рода белкам относится, например, альбумин). С другой стороны, ферменты, принимающие участие в противоокислительной защите, либо являются собственно тиоловыми энзимами, либо нуждаются в присутствии тиолов (СОД, каталаза — КАТ, ГПО). Исключительно высокая реакционная способность этих соединений делает возможным их участие в самых разнообразных химических превращениях, но самую важную в биологическом смысле роль играют окислительно-восстановительные реакции, в ходе которых тиоловые группы легко окисляются с образованием, как правило, дисульфидных группировок, и вновь регенерируют при их восстановительном расщеплении:

$$2R\text{-}SH = R\text{-}S\text{-}S\text{-}R + 2H.$$

Следует помнить, что восстановленные тиолы обладают высокой антиокислительной активностью, они имеют как антирадикальные, так и антиперекисные свойства, и способны защищать от повреждения ферменты и нуклеиновые кислоты, липиды и другие биологически активные соединения [23, 53].

Ключевое место среди тиоловых антиоксидантов небелковой природы занимает трипептид глютатион, участвующий в обезвреживании различных АФК. Особое значение это вещество играет в жизнедеятельности эритроцитов и

лимфоцитов, обеспечивая в первом случае — защиту от окисления гемоглобина, а во втором — пролиферацию, продукцию иммуноглобулинов и синтез цитокинов [81].

Следует отметить, что тиоловое звено системы антиоксидантной защиты (АОЗ) занимает особое место: между суммарной АО-активностью и уровнем восстановленных тиолов нет линейной зависимости, индивидуальный уровень тиолов более стабилен, нежели общая АО-активность. Это говорит о том, что в приспособительных реакциях организма участвуют два фланга АОЗ, но отражают они разные стороны клеточного метаболизма [4].

1.2.2.3. Антиоксидантные свойства белков плазмы крови. Говоря о факторах системы АОЗ, нельзя не затронуть вопрос об антиоксидантных свойствах плазменных белков. Белки плазмы крови могут инактивировать активные формы кислорода, а также связывать ионы переменной валентности, инициирующие образование АФК [67], что позволило даже сформулировать представление об «антиоксидантной белковой буферной системе», оказывающей в первую очередь защиту на уровне эритроцитов, предотвращая их гемолиз в результате активации ПОЛ [12].

Проблема заключается в том, что во внеклеточной среде активность АО защитных ферментов (ГПО, КАТ, СОД) мала, но тем не менее плазма обладает мощным АО-потенциалом, который проявляют альбумин, иммуноглобулины, церулоплазмин, фракции α_2- и β-глобулинов и, в меньшей степени, трансферрин, гаптоглобин и сывороточная СОД. В предельно низких концентрациях эти белки практически не влияют на скорость протекания реакций ПОЛ, но в средних концентрациях, которые, однако, не достигают физиологических, они добиваются полной защиты эритроцитов и легко окисляемых компонентов плазмы от окисления, проявляя при этом выраженный кооперативный эффект [12, 22, 38, 48, 71].

Ключевое место среди белков плазмы принадлежит альбумину, который несет основную АО-функцию в плазме крови [59]. Этот белок, кроме выполнения роли основного осмотического компонента плазмы, выполняет транспортную функцию, способен ассоциировать с самыми разными лигандами и влиять на перенос их через мембраны [45]. Среди веществ, транспортируемых альбумином, ведущее место принадлежит билирубину, ионам кальция, различным лекарственным препаратам и, конечно же, жирным кислотам, для которых в молекуле альбумина имеются специфические независимые центры с высокой избирательностью и недоступные для других лигандов [62, 80]. Обратимое связывание альбумином и другими белками крови биологически активных веществ очень тесно связано с нативным состояние восстановленных тиоловых и дисульфидных группировок на поверхности молекул белка и в центрах связывания [60].

Связывая жирные кислоты, в первую НеЖК, альбумин предохраняет их от пероксидации. С другой стороны, альбумин способен связывать и тем самым инактивировать продукты их окисления, таким образом защищая клеточные структуры от повреждающего действия продуктов ПОЛ при патологии [56].

Однако, говоря о защитных свойствах альбумина плазмы у больных с заболеваниями почек, следует помнить, что в условиях уремии связывающая способность альбумина резко уменьшается [63, 74, 75] из-за того, что центры связывания прочно заблокированы (по механизму конкурентного ингибирования) эндогенными токсинами [43, 52].

Кроме того, следует помнить, что при чрезмерной активации ПОЛ окислительной модификации подвергаются также и белковые компоненты АОС, что приводит к потери ими АО-свойств [19,59].

1.2.2.4. Важнейшие антиоксидантные ферменты организма — каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза. Каталаза (КАТ) (КФ 1.11.1.6) — это гемопротеин, содержащий 4 гемовые группы. In vivo КАТ разлагает перекись водорода, образующуюся при действии аэробных дегидрогеназ:

$$2H_2O_2=2H_2O+O_2.$$

Каталаза имеется в крови, костном мозге, мембранах слизистых оболочек, почках и печени. Во многих тканях, включая печень, обнаружены микротельца, пероксисомы, которые богаты аэробными дегидрогеназами и КАТ. К ферментам, обеспечивающим образование перекиси водорода, помимо пероксисомальных ферментов, относятся также митохондриальные и микросомные системы транспорта электронов [40].

Супероксиддисмутаза (СОД) (КФ 1.15.1.1) обезвреживает супероксиданион путем его дисмутации и превращения в перекись водорода и триплетный кислород, не нуждаясь ни в каких кофакторах:

$$O_2^{\bullet-} + O_2^{\bullet-} + 2H^+ = O_2 + H_2O_2.$$

Супероксиданион, как уже указывалось, инициирует ПОЛ в мембранах, повреждает ДНК, окисляет восстановленные тиоловые группы белков, инактивирует ферменты, деполимеризует полисахариды и т. д. Поэтому СОД

защищает аэробные организмы от повреждающего действия супероксида. Фермент можно обнаружить в нескольких внутриклеточных компартментах. Цитозольный фермент состоит их двух сходных субъединиц, содержащих по одному иону Cu^{+2} и Zn^{+2}. Митохондриальный фермент, обнаруженный у бактерий, содержит ион Mn^{+2}. СОД присутствует во всех основных тканях аэробов [14, 40].

Глутатионпероксидаза (ГПО) (КФ 1.11.1.9) — фермент, имеющий в активном центре селен, локализован главным образом в эритроцитах. ГПО катализирует реакцию разложения перекиси водорода или гидроперекиси НеЖК с помощью восстановленного глутатиона, тем самым защищая липиды мембран и гемоглобин от окисления перекисями, обеспечивая целостность органелл и препятствуя тем самым развитию патологических состояний при действии физических, химических или других стрессорных факторов [40, 46]:

$$2G\text{-}SH+H_2O_2=G\text{-}S\text{-}S\text{-}G+2H_2O;$$
$$2G\text{-}SH+ROOH=G\text{-}S\text{-}S\text{-}G+ROH+H_2O.$$

Деятельность ГПО неразрывно связана с работой другого фермента — глутатионредуктазы, которая катализирует реакцию восстановления окисленного глутатиона с помощью восстановленного НАДФ, образующегося в ходе пентозофосфатного пути обмена глюкозы:

$$G\text{-}S\text{-}S\text{-}G+NADPH+H^+=2G\text{-}SH+NADP.$$

1.3. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе различных заболеваний. Пристальный интерес к системе ПОЛ выявил ее важное значение при злокачественном росте и атеросклерозе, стрессе и радиационном поражении, воспалительных реакциях и физической нагрузке и т. д. [47]. Это позволило сделать вывод о неспецифическом участии ПОЛ в патогенезе многих заболеваний [3, 6, 9, 16, 30, 36, 37]. Накопленный опыт, основанный на изучении соотношения АО и прооксидантных параметров в случае развития различных болезней, позволил ученым выработать представление о так называемом «антиоксидантном статусе» и использовать критерии последнего в оценке тяжести патологического процесса на фоне различных заболеваний [1, 72]. Важно отметить, что вся совокупность полученных данных свидетельствует о том, что в основе патологических процессов, прямо или косвенно связанных с СРО, лежат изменения физико-химических свойств липидного слоя мембран клеток, а также ЛП плазмы крови [7]. Именно поэтому особое внимание исследователей было привлечено к болезням, развитие которых связано с мембранодеструктивными процессами [5, 21]. Среди такого рода заболеваний особое место отводится хроническому гломерулонефриту, в патогенезе которого важное место принадлежит изменениям структурно-функциональной организации мембран гистоморфологических структур почек. Изучение состояния ПОЛ и системы АОЗ у больных с хроническим гломерулонефритом представляется особенно интересным и актуальным направлением в современной клинической нефрологии. Обзор накопленных к настоящему времени данных литературы об антиоксидантном статусе больных с хроническим гломерулонефритом будет представлен в следующем сообщении.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противоокислительные вещества.—Л.: Наука, 1985.—230 с.

2. Алмазов В.А., Гуревич В.С., Шатилина Л.В. и др. Роль гиперпероксидации липидов в нарушении структурной организации тромбоцитарных мембран // Бюл. экспер. биол.—1992.—№ 9.—С. 265–267.

3. Бурлакова Е.Б. Молекулярные механизмы действия антиоксидантов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология.—1980.—№ 8.—С. 48.

4. Бурлакова Е.Б., Иваненко Г.Ф., Конрадов А.А. и др. Исследование связи между количеством сульфгидрильных групп и уровнем антиокислительной активности липидов органов у индивидуальных животных разных видов // Радиац. биол.—1982.—Т. 22, вып. 3.—С. 301–306.

5. Вельтищев Ю.В. Проблемы мембранной патологии в педиатрии // Вопр. охр. мат.—1981.—№ 4.—С. 3–9.

6. Владимиров Ю.А. Регуляция цепных реакций перекисного окисления липидов в биологических мембранах // Изв. АН СССР.—1972.—№ 4.—С. 489–501.

7. Владимиров Ю.А. Свободнорадикальное окисление липидов и физические свойства липидного слоя биологических мембран // Биофизика.—1987.—Т. 32, вып. 5.—С. 830–844.

8. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.—М.: Наука, 1972.—252 с.

9. Воскресенский О.Н., Бобырев В.Н. Биоантиоксиданты — облигатные факторы питания // Вопр. мед. химии.—1992.—№ 4.—С. 21–26.

10. Воскресенский О.Н., Жугаев И.А., Бобырев В.Н., Безуглый Ю.В. Антиоксидантная система, онтогенез и старение (обзор) // Вопр. мед. химии.—1982.—№ 1.—С. 14–27.

11. Воскресенский О.Н., Левицкий А.П. Перекиси липидов в живом организме // Вопр. мед. химии.—1970.—Т. 16, № 6.—С. 563–583.

12. Говорова Н.Ю., Шаронов Б.П., Лызлова С.Н. Окислительное повреждение эритроцитов миелопероксидазой. Защитное действие сывороточных белков // Бюл. экспер. биол.—1989.—№ 4.—С. 428–430.

13. Горбунов Н.В. Влияние структурной модификации мембранных белков на липид-белковое взаимодействие в мембранах эритроцитов человека // Бюл. экспер. биол.—1993.—№ 11.—С. 488–491.

14. Гусев В.А., Панченко Л.Ф. Супероксидный радикал и

супероксиддисмутаза в свободнорадикальной теории старения (обзор) // Вопр. мед. химии.—1982.—№ 4.—С. 8–25.

15. Денисов Л.Н., Лобарева Л.С., Якушева Е.О. Антиоксидантные эффекты витаминов.Значение в ревматологии // Тер. арх.—1994.—Т. 66, № 5.—С. 82–86.

16. Дмитриев Л.Ф. Биохимические аспекты атерогенеза: роль антиоксидантов // Тер. арх.—1995.—Т. 67, № 12.—С. 73–77.

17. Донченко Г.В., Пархоменко Г.В., Пархомец П.К. и др. Теоретические и практические аспекты исследования специфических белков-акцептеров витаминов и коферментов // Вопр. мед. химии.—1992.—№ 4.—С. 6–10.

18. Дорошкевич Н.А., Анцулевич С.Н., Виноградов В.В. Активация перекисного окисления липидов в коре надпочечников ионами металлов // Укр. биохим. журн.—1998.—№ 5.—С. 87–90.

19. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.Д., Ходов Д.А., Поротов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вопр. мед. химии.—1995.—№ 1.—С. 24–26.

20. Ерин А.Н., Горбунов Н.В., Брусованик В.И. и др. Стабилизация синаптических мембран альфа-токоферолом от повреждающего действия фосфолипаз. Возможный механизм биологического действия витамина Е // Биохимия.—1985.—Т. 50, вып. 6.—С. 998–1004.

21. Жмуров В.А. Мембрано- и иммунологические аспекты гломерулонефрита // Санкт-Петербургский нефрологический семинар, 3-й: Сборник трудов.—СПб.: Изд-во ТНА, 1995.—С. 178–181.

22. Закирова А.Н., Мингазетдинова Л.Н., Камилов Ф.Х. и др. Антиоксидант церулоплазмин: влияние на перекисное окисление липидов, гемореологию и течение стенокардии // Тер. арх.—1994.—№ 9.—С. 24–28.

23. Зиц С.В. Определение тиол-дисульфидного равновесия крови методом кулонометрического титрования // Лаб. дело.—1991.—№ 8.—С. 33–35.

24. Иванов И.И. Миграция свободного радикала в реакциях окисления мембранных липидов и процессах трансмембранного переноса ионов и электрона // Науч. докл. высш. школы. Биол. науки.—1981.—№ 5.—С. 16–24.

25. Иванов В.В., Стенникова М.П. Соотношение интенсивности перекисного окисления липидов и рецепции инсулина в адипоцитах // Вопр. мед. химии.—1993.—№ 4.—С. 23–25.

26. Каган В.Е., Прилипко Л.Л., Савов В.М. и др. Об участии свободных активных форм кислорода в ферментном перекисном окислении липидов в биомембранах // Биохимия.—1979.—Т. 43, вып. 3.—С. 482–489.

27. Карагезян К.Г., Геворкян Д.М. Фосфолипиды-глицериды, перекисная резистентность эритроцитов, уровень в них малонового диальдегида и содержание альфа-токоферола в плазме крови и эритроцитах крыс с аллоксановым диабетом до и после применения комбинированной антиоксидантотерапии // Вопр. мед. химии.—1989.—№ 5.—С. 27–30.

28. Кирпатовский В.И., Петров Д.А., Кудрявцев Ю.В. Влияние эмульсии, содержащей альфа-токоферол и диметилсульфоксид, и верапамила на реперфузионное повреждение почек крысы // Урол. и нефрол.—1995.—№ 1.—С. 32–35.

29. Климов А.Н., Кожемякин Л.А., Плесков В.М., Андреева Л.М. Антиоксидантный эффект липопротеидов высокой плотности при перекисном окислени липопротеидов низкой плотности // Бюл. экспер. биол.—1987.—№ 5.—С. 550–552.

30. Кожевников Ю.Н. О перекисном окислении липидов в норме и патологии (обзор) // Вопр. мед. химии.—1985.—№ 5.—С. 2–7.

31. Конев В.В., Попов Т.А. Действие УФ-света на образование флуоресцирующих продуктов перекисного окисления липидов // Биофизика.—1978.—Т. 23, № 3.—С. 456–461.

32. Кунц Э., Гундерманн К.-Й., Шнайдер Э. "Эссенциальные" фосфолипиды в гепатологии (экспериментальный и клинический опыт) // Тер. арх.—1994.—№ 2.—С. 66–72.

33. Кучеренко Н.Е., Васильев А.Н. Липиды.—Киев: Вища школа, 1985.—248 с.

34. Кучеренко А.Г., Марков Х.М., Маткеримов Д.А., Сергеева Т.В. Роль оксида азота в патогенезе хронического гломерулонефрита у детей // Съезд нефрологов России, 2-й: Сборник материалов.—М., 1999.—С. 141.

35. Ланкин В.З. Ферментативное перекисное окисление липидов (ФПОЛ) // Укр. биохим. журн.—1984.—Т. 56, № 3.—С. 317–331.

36. Ланкин В.З., Вихерт А.М., Тихазе А.К. и др. Роль перекисного окисления липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза // Вопр. мед. химии.—1989.—№ 3.—С. 18–24.

37. Лукомская И.С., Лавренева Т.П., Томилина Н.А. и др. Нейтральная глюкозидаза мочи человека как маркер повреждений почек // Вопр. мед. химии.—1984.—№ 4.—С. 74–76.

38. Львовская Е.И., Ефименко Г.П., Лифшиц Р.И. Влияние препарата БИТО и некоторых сывороточных антиоксидантов на активность процессов перекисного окисления липидов при термической травме // Вопр. мед. химии.—1995.—№ 3.—С. 31–34.

39. Малког А.В., Юрьева Э.А., Курбанова Э.Г., Таболин В.А. Циклический гуанозинмонофосфат и состояние перекисного окисления липидов при нефротической форме гломерулонефрита у детей // Съезд нефрологов России, 2-й: Сборник материалов.—М., 1999.—С. 168–169.

40. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. В 2 т.—М.: Мир, 1993.—Т. 1.—384 с.—Т. 2.—416 с.

41. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца.—М.: Медицина, 1984.—270 с.

42. Меерсон Ф.З. Антиоксидантные факторы организма как система естественной профилактики стрессорных повреждений // Физиология адаптационных процессов.—М.: Наука, 1986.—С. 607–619.

43. Миллер Ю.И. Связывание ксенобиотиков альбумином сыворотки крови // Клин. лаб. диагностика.—1993.—№ 1.—С. 34–40.

44. Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Марков Х.М. Тромбоцитарный оксид азота при воспалительных заболеваниях почек у детей // Съезд нефрологов России, 2-й: Сборник материалов.—М., 1999.—С. 213.

45. Пентюк А.Л., Мусин Р.А., Марченко Г.П. Изучение новых функциональных свойств альбумина // Вопр. мед. химии.—1995.—№ 3.—С. 11–13.

46. Петрович Ю.А., Гуткин Д.В. Глутатионпероксидазы в системе антиоксидантной защиты мембран // Пат. физиол.—1981.—№ 5.—С. 76–78.

47. Петрович Ю.А., Гуткин Д.В. Свободно-радикальное окисление и роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса // Пат. физиол.—1986.—№ 5.—С. 85–92.

48. Плацер З., Веселкова А., Слабохова З. О природе торможения окисления жирных кислот в животном организме // Вопр. питания.—1964.—№ 6.—С. 30–33.

49. Прайер У. Свободные радикалы в биологии / Ред. У.Прайер). В 2 т.—М.: Мир, 1979.—Т. 1.—318 с.—Т. 2.—328 с.

50. Приходина Л.С., Длин В.Н., Игнатова М.С. и др. Оксид азота (NO) при заболеваниях почек у детей // Съезд нефрологов России, 2-й: Сборник материалов.—М., 1999.—С. 223.

51. Рудько И.А., Балашова Т.С., Кубатиев А.А., Ермоленко В.М. Состояние прооксидантной и антиоксидантной систем эритроцитов у больных с хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1995.—Т. 67, № 8.—С. 7–9.

52. Саломатин В.В., Лифшиц Р.И. Связывающая способность сывороточного альбумина при термических ожогах // Вопр. мед. химии.—1987.—№ 2.—С. 73–77.

53. Соколовский В.В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма: Учебное пособие.—СПб., 1996.—30 с.

54. Спиричев В.Б., Коль И.Л. Жирорастворимые витамины и мембраны // Журн. Всесоюз. хим. общ-ва им. Д.И.Менделеева.—1978.—Т. 23, № 4.—С. 425–434.

55. Сторожок Н.М., Кутузова И.В. Ингибирующие эффекты смесей альфа-токоферола с бета-каротином или витамином А при окислении эфиров полиненасыщенных жирных кислот // Вопр. мед. химии.—1996.—№ 1.—С. 16–22.

56. Толкачева Н.В., Левачев М.М., Медведев Ф.А. и др. Транспорт жирных кислот и продуктов их перекисного окисления сыворотным альбумином при ишемическом и некоронарогенном повреждении сердечной мышцы // Вопр. мед. химии.—1992.—№ 2.—С. 89–92.

57. Тураев А.Т., Абраров А.А., Шукуралиева А.А. Показатели обмена витаминов А, Е и липидов при железодефицитных анемиях раннего возраста // Педиатрия.—1988.—№ 7.—С. 11–14.

58. Черняускене Р.Ч., Марчявичене Л.Э., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Витамин Е и липиды сыворотки крови при ишемической болезни сердца // Вопр. мед. химии.—1984.—№ 3.—С. 102–105.

59. Шаронов Б.П., Говорова Н.Ю., Лызлова С.Н. Антиокислительные свойства и деградация белков сыворотки активными формами кислорода (O_2,OCl^-), генерируемыми стимулированными нейтрофилами // Биохимия.—1988.—Т. 53, № 5.—С. 816–825.

60. Шлейкин А.Г., Горькова Л.Б., Пожиленкова К.С., Звездочкин А.Г. О механизме изменения связывания аминов белками плазмы крови при аллергии // Вопр. мед. химии.—1989.—№ 2.—С. 86–89.

61. Bidlack W.R., Tappel A.L. Fluorescent products of phospholipids during lipid peroxidation // Lipids.—1973.—Vol. 8, № 4.—P. 203–207.

62. Birkett D.J., Myer Sh.P., Hagedorn J. Effect of fatty acids on the binding of drugs and bilirubin to human serum albumin // Advances in Pharmacology and Therapeutics.—1978.—Vol. 7.—P. 125–134.

63. Borga O. Drug binding in uremia // Advances in Pharmacology and Therapeutics.—1978.—Vol. 7.—P. 143–152.

64. Burton G.W., Joyce A., Ingold K.U. Is vitamin E the only lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membrane? // Arch. Biochem. Biophys.—1983.—Vol. 221, № 1.—P. 281–290.

65. Chow C.K. Dietary vitamin E and levels of reduced glutathione, glutathione peroxidase, catalase and superoxide dismutase in rat blood // Int. J. Vit. Nitr. Res.—1977.—Vol. 47.—P. 268–273.

66. Csallany A.S., Ayaz K.L. Quantitative determination of organic solvent soluble lipofuscin pigments in tissues // Lipids.—1976.—Vol. 11, № 5.—P. 412–417.

67. Descamps-Latscha B., Khoa Th.N., Witko-Sarsat V. et al. Oxidative stress and cardiovascular disease in end-stage renal failure // Cardiovascular disease in end-stage renal failure / Ed. by Loscalzo J. and London G.M.—New York: Oxford University Press, 2000.—P. 245–271.

68. Dillard C.J., Tappel A.L. Fluorescent products from reaction of peroxidizing polyunsaturated fatty acids with phosphatidyl ethanolamine and phenylalanine // Lipids.—1973.—Vol. 8, № 4.—P. 183–189.

69. Fletcher B.L., Dillard C.J., Tappel A.L. Measurement of fluorescent lipid peroxidation products in biological systems and tissues // Anal. Biochem.—1973.—Vol. 52, № 1.—P. 1–9.

70. Galle J., Warner C. Oxidative stress and vascular injury-relevant for atherogenesis in uraemic patients? // Nephrology, Dialysis, Transplantation.—1997.—Vol. 12, № 12.—P. 2480–2483.

71. Griffin S.V., Lockwood C.M. Anti-myeloperoxidase (MPO) antibodies interfere with the inhibition of MPO by caeruloplasmin: potential for renal injury in vasculitis // Congress of the EDTA — ERA, XXXIV-th: Abstracts.—Geneva, 1997.—P. 21.

72. Gwinner W., Grone H.-J. Role of reactive oxygen species in glomerulonephritis // Nephrology, Dialysis, Transplantation.—2000.—Vol. 15, № 8.—P. 1127–1132.

73. Jones S.A., Topley N., Neubauer A., Hancock J.T. Human glomerular mesangial cells (HMC) express NADPH oxidase components // Congress of the EDTA — ERA, XXX-th: Abstracts.—Glasgow, 1993.—P. 25.

74. Lichtenwalner D.M., Suh B., Lorber B., Rudnick M.R. Correction of drug binding defects in uremia in vitro by anion exchange resin treatment // Biochemical Pharmacology.—1982.—Vol. 31, № 21.—P. 3483–3487.

75. Mabuchi N., Nakahashi H. A major inhibitor of phenytoin binding to serum protein in uremia // Nephron.—1988.—Vol. 48, № 4.—P. 310–314.

76. Maggio B., Doplok A.T., Lucy J.A. Interactions of tocopherols and ubiquinones with monolayers of phospholipids // Biochem. J.—1977.—Vol. 161, № 1.—P. 111–121.

77. Malshet V.G., Tappel A.L. Fluorescent products of lipid peroxidation. I. Structural requirement for fluorescence in conjugated Shiff bases // Lipids.—1973.—Vol. 8, № 4.—P. 194–198.

78. Pascoe G.A., Fariss M.W., Olafsdottir K., Reed D.J. A role of vitamin E in protection against cell injury. Maintenance of intracellular glutathione precursors and biosynthesis // Europ. J. Biochem.—1987.—Vol. 166, № 1.—P. 241–247.

79. Salacci P., Hayoz D. Oxidative stress as the triggering event for vascular remodelling // Nephrology, Dialysis, Transplantation.—1998.—Vol. 13, № 6.—P. 1343–1346.

80. Sudlow G. The specificity of binding sites on serum albumin // Advances in Pharmacology and Therapeutics.—1978.—Vol. 7.—P. 113–123.

81. Tse W.Y., Williams J., Savage COS., Adu D. ANCA induced human neutrophil nitric oxide (NO) production is nitric oxide synthase (NOS) independent // Congress of the EDTA — ERA, XXXV-th: Abstracts.—Rimini, 1998 / Nephrology, Dialysis, Transplantation.—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A10.

82. Witko-Sarsat V., Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products: Novel uraemic toxins and pro-inflammatory mediators in chronic renal failure? // Nephrology, Dialysis, Transplantation.—1997.—Vol. 12, № 7.—P. 1310–1312.

83. Witko-Sarsat V., Nguyen-Khoa T., Junders P. et al. Advanced oxidation protein products as a novel molecular basis of oxidative stress in uraemia // Nephrology, Dialysis, Transplantation.—1999.—Vol. 14, Suppl. 1.—P. 76–78.

Поступила в редакцию 14.12.2000 г.