

УДК 577.15.158

## БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЭКЗОГЕННЫХ ОКИСЛИТЕЛЕЙ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Гоженко А.И., Андрейцова Н.И., Квасницкая О.Б.*

*Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса*

**Ключевые слова:** *свободнорадикальное окисление, перекисное окисление липидов, система антиоксидантной защиты, фосфолипиды*

### Введение

В патогенезе большинства заболеваний важное место занимают процессы свободнорадикального окисления (СРО), как правило, реализующегося по механизму перекисного окисления липидов (ПОЛ). Современный человек живет и работает в условиях непрерывного контакта с окислителями окружающей среды: отходы производства, загрязняющие почву, воду, воздух; синтетические стабилизаторы, загустители, ароматизаторы, содержащиеся в продуктах питания; лекарственные препараты, средства бытовой химии. Существует множество работ, посвященных изучению состояния физиологической антиоксидантной защиты и процессов ПОЛ в организме, инициируемых, чаще всего, либо свободными радикалами кислорода воздуха ( $\cdot\text{O}^{2-}$ ,  $\text{O}^2$ ,  $\cdot\text{OH}$ ), либо свободными радикалами эндогенного происхождения ( $\cdot\text{O}^{2-}$ ,  $\text{O}^2$ ,  $\cdot\text{OH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{NO}\cdot$  и др.) [1, 2, 3]. В то же время, под воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, веществ с прооксидантными свойствами, ксенобиотиков–окислителей, в частности, возможна интенсификация ПОЛ в организме свободными радикалами экзогенного происхождения.

Традиционно развитие и динамика этих процессов оценивается по скорости и количеству образования конечных продуктов окисления (малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, оснований Шиффа), и активности биоантиоксидантов в крови (глутатионзависимых

ферментов, супероксиддисмутазы СОД и др.) [4, 5]. Однако состояние процесса свободнорадикального окисления и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) организма на этапах поступления (желудочно-кишечный тракт), транспорта (кровь), нейтрализации (печень) и выведения (почки) ксенобиотиков–окислителей остаются невыясненными.

Так, поверхность желудочно-кишечного тракта выполняет роль барьера, противодействующего проникновению ксенобиотика во внутреннюю среду. Уже с момента поступления в ротовую полость воздействие окислителя блокируется антиоксидантами слюны и слизистой оболочки. Исследования показателей антиоксидантной обеспеченности ткани пародонта свидетельствуют о наличии основных антирадикальных компонентов цепи АОЗ. Особое значение имеют каталаза, аскорбиновая кислота и биофлавоноиды, при их недостаточности наблюдается развитие деструктивных изменений, обусловленных процессами СРО [6, 7]. Слюна также обладает защитными свойствами благодаря наличию муцинов (гликопротеидов), концентрирующихся на поверхности слизистой оболочки и предупреждающих ее высыхание, а также вредное воздействие внешних химических и физических раздражителей. Слюнной секрет содержит такие антиоксиданты, как пероксидаза, лактоферрин [8].

Существует целый ряд методов оп-

ределения показателей свободно-радикальных процессов в слюне, таких как концентрации гидроперекисей и малонового диальдегида (МДА), супероксиддисмутазы, общая антиокислительная активность смешанной слюны и др. [9].

Слюна является биожидкостью, одной из первых контактирующих с внешней средой. Она занимает пограничное положение между окружающей средой и внутренней системой организма человека. Между слюной и плазмой крови существует тесный метаболический контакт, вследствие обмена различными соединениями. Поэтому выявление корреляционной зависимости между слюной и плазмой крови по многим биохимическим показателям в норме и при различных патологических состояниях является необходимой и перспективной задачей. Установлено, что при разных эмоциональных состояниях у людей корреляционная зависимость 4 показателей (высота быстрой вспышки  $Fe^{2+}$ -индуцируемой хемилюминесценции, суммарной пероксидазной активности, содержания малонового диальдегида и общего белка) слюны и плазмы крови имеет однонаправленный характер. При нормальном эмоциональном состоянии также выявлены положительные достоверные корреляции по всем вышеперечисленным показателям [10].

Генерация активных форм кислорода в тканях в норме индуцирует синтез защитных систем: антиоксидантов и др. протекторных систем. Вследствие различных отягчающих факторов система антиоксидантной защиты становится неспособной реагировать адекватно, синтезируя достаточное количество антиоксидантных комплексов. В результате возникает дисбаланс в системе свободнорадикального окисления / антиоксидантной защиты со сдвигом в сторону первого. При срыве антиоксидантной защиты свободнорадикальное окисление в пародонте развивается лавинообразно. Повышается уровень перекисного окисления фосфолипидов клеточных мембран с

деструкцией последних и гибелью клеток пародонта с высвобождением эндогенных токсинов. Нарушается клеточное деление и накапливаются инертные продукты перекисной денатурации липидов и белков [11].

Активация свободнорадикального окисления в покровно-эпителиальном пласте и более глубоких структурах пародонта может стать одним из факторов, угнетающих резистентность последнего к неблагоприятным воздействиям, что создаёт условия для практически беспрепятственного распространения воспалительного процесса. Установлено, что в смешанной слюне и десневой жидкости при пародонтите увеличивается уровень прооксиданта - свободного железа, в десне снижена активность супероксиддисмутазы и часто уменьшается активность каталазы, глутатионпероксидазы, цитохромоксидазы, но повышен уровень сульфгидрильных групп, что указывает на распад белка [12].

Защиту слизистой оболочки желудка осуществляет слизь (муцин) - вязкий водный раствор сложной смеси мукопротеинов [13]. В 1998 г. впервые была показана очень высокая антирадикальная неферментативная активность слизистого слоя, по-видимому, благодаря большому числу свободных радикалов на моносахаридных остатках. Этот факт имеет большое значение с точки зрения защиты целого организма от свободных радикалов, которые могут попадать в пищеварительный тракт с пищей и воздухом. Окислительно-восстановительные процессы в организме составляют важную часть любого звена метаболизма и необходимы как для обеспечения энергетических потребностей, так и для доставки и утилизации кислорода в тканях. В нормально функционирующих клетках содержание продуктов свободно-радикального окисления находится на крайне низком уровне. Это свидетельствует о достаточно мощной антиоксидантной защитной системе. Помимо исследования процессов антирадикальной

и антиоксидантной защиты крови представляет значительный интерес изучение состояния данных систем в слизистой оболочке желудка (СОЖ). Существуют данные об увеличении активности супероксиддисмутазы в клетках слизистой оболочки у больных язвенной болезнью желудка. Значительная активация процессов ПОЛ у больных язвенной болезнью желудка найдена не только в сывотке крови, но и непосредственно в зоне формирования морфологического субстрата (в данном случае язвы). При язвенной болезни желудка энергообеспечение СОЖ существенно снижено в связи со структурными нарушениями митохондрий, снижением активности их дыхательных ферментов, понижении энергетического уровня адениловой системы. Выраженные нарушения в энергообразующих системах обуславливают значительное превалирование в СОЖ катаболических процессов над анаболическими, что приводит к нарушению целостности мембран, проницаемости, микроциркуляции, и снижению в конечном итоге резистентности СОЖ. При патологических изменениях желудка происходит накопление активных форм кислорода вследствие повреждения митохондриальных структур, нарушение использования кислорода в цепи тканевого дыхания, индуцирование ПОЛ компонентов мембран, что играет существенную роль в патогенезе изъязвлений в желудке. Уровень свободнорадикальных и электрофильных повреждений внутриклеточных структур и, в частности, ДНК в клетках СОЖ, контролируется, по-видимому, не только системой внутриклеточных антиоксидантов, но и внеклеточными механизмами. Реализация влияния антиоксидантной системы организма на клетки СОЖ возможна через кровь, желудочный сок, желудочную слизь и другие биологические жидкости [14].

В состав эпителиального барьера СОЖ входят тканевые субстанции, содержащие сульфгидрильные группы (глутатион- и тиолсодержащие протеи-

ны), которые являются мощными естественными антиоксидантами, а также ловушками для свободных радикалов водорода и кислорода, включая и экзогенные, поступающие со слюной и пищей [15].

Многие соединения, входящие в состав желудочного сока, обладают антиоксидантными свойствами (мочевина, мочевиная кислота). Мочевина стабилизирует клеточные мембраны и меняет активность ферментов, подавляет способность образовывать малоновый диальдегид за счет связывания карбоксильных групп белков. В присутствии мочевины тормозится окисление железа кислородом. Накопление мочевины в тканях можно рассматривать как реализацию ее защитных антиоксидантных функций [16].

Мочевая кислота — это также неферментативный антиоксидант. Она ингибирует образование перекисных радикалов и защищает липопротеиды от окисления.

Основным источником мочевой кислоты в организме является ксантин. Ксантин образуется в организме животного и человека в результате распада макроэргических соединений (АТФ, АМФ, ГТФ и др.), распада ядродержащих клеток. Ксантин является конечным продуктом обмена нуклеопротеидов и как субстрат ксантиноксидазной реакции, ответственной за реализацию механизмов образования свободных радикалов. Фермент ксантиноксидаза относится к НАД-зависимым дегидрогеназам, окисляет ксантин до уратов. Освобождающиеся дефосфорилированные пурины хорошо растворимы в липидах и легко покидают ткань, попадая в кровеносное русло. Катаболизм пуринов и выход мочевой кислоты из тканей в кровь можно рассматривать как адаптационную реакцию в результате стрессорного воздействия на организм [17].

С желчью экспортируется 50–60 % от общего количества глутатиона GSH

печени, и так как при нормальных условиях его аутоокисление незначительно, то его концентрация в желчи велика (1–2 мМ у крысы). Следовательно, потенциально глутатион желчи — это мощный восстанавливающий фактор метаболических превращений перекисленных жиров в тонкой кишке. Функциональная значимость глутатиона желчи, поступающей в дуоденальный просвет тонкой кишки, состоит в следующем:

- 1) необходимость для нормального функционирования тонкой кишки в условиях ингибирования синтеза GSH;
- 2) транспорт через мембрану щеточной каймы и утилизация эпителием слизистой оболочки тонкой кишки в целях детоксикации гидроперекисей жирных кислот;
- 3) поддержание баланса тиолы/дисульфиды в просвете кишки и регуляция активности ферментов щеточной каймы, содержащих SH-группы;
- 4) стимуляция всасывания железа и следовых элементов, например, селена.

Поскольку глутатион и другие тиолы, например цистеин и цистеинилглицин, поступают в просвет тонкой кишки с желчью, нельзя априори не учитывать и то обстоятельство, что они могут секретироваться в просвет тонкой кишки из слизистой оболочки [18]. Глутатион, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, глутатионредуктаза и НАДФ Н образуют глутатионовую антиоксидантную систему, в которой глутатионредуктаза и НАДФ Н необходимы для восстановления окисленного глутатиона и, следовательно, его рециклирования. Восстановление с помощью глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы гидропероксидов предупреждает прогрессирование перекисидации и появление ее вторичных метаболитов. В обезвреживании вторичных продуктов перекисидации и других окисленных веществ основную роль играют глутатионтрансферазы. Они конъю-

гируют с глутатионом главные и наиболее токсичные продукты перекисного окисления липидов. Таким образом, глутатионовая антипероксидазная система эффективно защищает клетки от оксидативного стресса, и обычно только при ее недостаточности или истощении возникают серьезные поражения [19].

Кровь, лимфа и тканевая жидкость образуют внутреннюю среду организма, омывающую все его клетки. Внутренняя среда отличается постоянством состава и свойств. При обнаружении в крови окислителей или активных форм кислорода ( $O_2^{\cdot-}$ ,  $H_2O_2$  и др.) срабатывает механизм антиоксидантной защиты (АОЗ). Антиоксидантная защита крови включает антиоксиданты плазмы – внеклеточная АОС и антиоксиданты эритроцитов – клеточная АОС.

Внеклеточная антиоксидантная система, как и клеточная, характеризуется наличием антиоксидантных ферментов и низкомолекулярных биоантиоксидантов, среди которых выделяют специфические (глутатион, каталаза, экстрацеллюлярная СОД) и неспецифические (белки острой фазы) метаболиты.

К соединениям, содержащимся в плазме крови и обладающим неспецифической антиоксидантной активностью, относятся экстрацеллюлярная СОД, каталаза и глутатионпероксидаза ГПО, а также ураты и билирубин (метаболиты, образующиеся при расщеплении пуриновых нуклеотидов и гемма) и витамины С, Е и А (каротины), поступающие в организм с пищей [20]. Удаление  $O_2^{\cdot-}$  и  $H_2O_2$  СОД, каталазой и ГПО вносит небольшой вклад в антиоксидантную активность внеклеточных жидкостей, главными защитными системами в плазме являются антиоксидантные белки, связывающие ионы металлов переменной валентности в формы, которые не могут стимулировать свободнорадикальные реакции, либо другим способом, препятствующим ионам металлов принимать участие в таких реакциях. Известно, что церулоплазмин, обладающий ферроксидазной

активностью, ингибирует  $Fe^{2+}$ -зависимое ПОЛ и образование  $OH\cdot$  из  $H_2O_2$ . ЦП считается основным антиоксидантом плазмы крови. Компоненты АОС работают в комплексе: ферментативная АОС осуществляет обезвреживание  $O_2^{\cdot-}$  и  $H_2O_2$ , ингибиторы органических радикалов также участвуют в цепочке взаимопревращений, в результате которых образуется менее активная форма радикала [21].

Важным компонентом внеклеточной антиоксидантной системы являются белки острой фазы воспаления (БОФ). Эти белки представляют собой наиболее древнюю форму неспецифической иммунобиологической защиты организма и являются одной из важных систем иммунного гомеостаза. В настоящее время к группе БОФ относят более 30 различных белков. Среди них выделяют транспортные белки (трансферрин, церулоплазмин, гаптоглобин), неспецифические ингибиторы сывороточных протеаз ( $\alpha 1$ -антитрипсин,  $\alpha 1$ -антихимотрипсин,  $\alpha 2$ -макроглобулин), белки системы комплемента (С3 и С4), С-реактивный белок,  $\alpha 1$ -кислый гликопротеид, сывороточный амилоид А, фибриноген и др. Значительная часть этих белков образуется в гепатоцитах и макрофагах под влиянием глюкокортикоидов, IL-1 и IL-6 в ответ на инфекционные агенты, токсины, при аутоиммунных состояниях, аллергических и онкологических заболеваниях. За исключением С-реактивного белка, сывороточного компонента амилоида А и альбумина все БОФ являются гликопротеинами. В их состав кроме белковой части входят две, три или четыре боковые олигосахаридные цепи. Изменение активности внеклеточной антиоксидантной системы — уменьшение концентрации белков острой фазы воспаления и изменение их микрогетерогенности — приводит к интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [22]. Преимущественное выведение продуктов повреждения осуществляется транспортными белками плазмы крови: церулоплазмином, гаптоглобином, сывороточ-

ным амилоидом А. Церулоплазмин активен как в случае связывания супероксидных радикалов, освобождающихся во время фагоцитоза, так и в предупреждении аутоокисления липидов в разрушенных мембранах клеток. Одним из наиболее важных свойств гаптоглобина является его способность быстро образовывать комплекс с гемоглобином, образующимся в результате разрушения эритроцитов при повреждении. Причем, связываясь практически необратимо, гаптоглобин и гемоглобин оказывают в комплексе значительное взаимное влияние, выражающееся в проявлении новых свойств, не присущих отдельным белкам. Обнаружено, что гаптоглобин эффективно ингибирует свободнорадикальные реакции (перекисное окисление липидов и разложение перекиси водорода), инициированные как нативным, так и модифицированным окислителями гемоглобином [23, 24].

Клеточная антиоксидантная система крови включает: низкомолекулярные гидрофильные (аскорбиновая кислота) и гидрофобные (полифенолы) органические соединения, а также водорастворимые и жирорастворимые витамины; ферменты с антиоксидантной функцией, инактивирующие АФК и разрушающие продукты ПОЛ; ферменты, обеспечивающие гомеостаз названных биоактивных соединений.

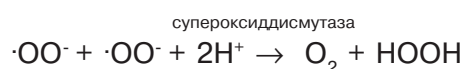
Экзогенные окислители воздействуют на клетку опосредовано, через стимуляцию ПОЛ в плазматической мембране. ПОЛ приводит к разрыхлению эритроцитарных мембран и деградации их фосфолипидов, в конечном счете, к выходу гемоглобина из эритроцитов в плазму крови (гемолизу) [25, 26]. Поддерживать функциональную устойчивость внешней плазматической мембраны клетки способен токоферол. Токоферол является незаменимым фактором резистентности эритроцитов по отношению к гемолитическим агентам. В наружной мембране эритроцитов токоферол присутствует как необходимая составная

часть, причем в крови происходит постоянный обмен между этим, мембранным, токоферолом и токоферолом, растворенным в плазме [27].

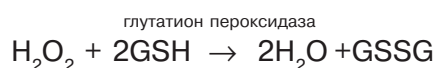
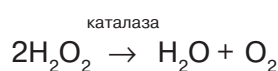
Гидрофильные антиоксиданты осуществляют свою защитную функцию в цитозоле клетки. Такой важный антиоксидант как аскорбиновая кислота в организме не синтезируется, а поступает с пищей в виде окисленной формы - дегидроаскорбиновой кислоты. Аскорбиновая кислота защищает противоокислительную активность токоферола, полифенолов, регенерируя их радикалы [28, 29].

Ферментативное звено АОЗ представлено супероксиддисмутазой СОД, каталазой, глутатионовой антиоксидантной системой (глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, глутатионредуктаза) [1].

СОД осуществляет дисмутацию супероксидного анион-радикала:



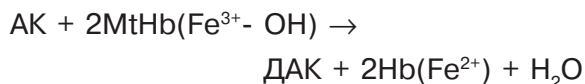
Образующаяся перекись водорода  $\text{H}_2\text{O}_2$  разрушается каталазой и глутатионпероксидазой.



Под действием сильных окислителей гемоглобин Hb, основной белок эритроцитов крови, способен окисляться в так называемый метгемоглобин MtHb [30]. Метгемоглобин восстанавливает гемоглобинредуктаза, источник водорода НАДФ $\cdot\text{H}_2$ . Это жизненно необходимый процесс, так как превращение  $\text{Fe}^{2+}$  в  $\text{Fe}^{3+}$  лишает молекулу гемоглобина возможности обратимо связываться с кислородом, что может привести к развитию гипоксии [31].

Существует и неферментативное восстановление MtHb, когда главную роль играют противоокислительные вещества, постоянно присутствующие в

эритроците – аскорбиновая кислота (АК) и глутатион (GSH). При больших концентрациях (10 % и более) MtHb (т.е. уже развиваются признаки кислородной недостаточности) наблюдается неферментативное восстановление. При этом АК превращается в дегидроаскорбиновую кислоту (ДАК) [27].



Каждому органу свойственна выработка своего набора (спектра) ферментов. Повышение активности ферментов в сыворотке крови может быть следствием повреждения клеток или увеличением продукции ферментов в тканях, богатых данными ферментами [32]. Фермент каталаза распространен в организме человека, но наибольшее его количество находится в эритроцитах, печени и почках.

Практически все вещества, всасывающиеся в кишечнике, проходят через печень. На этой «промежуточной станции», поступившие с кровью соединения претерпевают различные превращения, необходимые для поддержания постоянства внутренней среды организма и для «обезвреживания» различных веществ — и своих, и чужих.

Печеночная артерия приносит кровь, богатую кислородом. Стенка внутридольковых капилляров образована особыми эндотелиальными клетками, звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами, которые способны поглощать из циркулирующей крови ряд веществ, в том числе токсические, захватывать бактерии, капельки жира, обломки эритроцитов и др. Кроме этой защитной функции, ретикулоэндотелиоциты передают различные вещества из крови в печеночные клетки и осуществляют обратный транспорт превращенных веществ [33].

Ферментные системы, локализованные преимущественно в печени, способны осуществлять микросомальное окисление, при котором активированный кислород внедряется непосредственно в

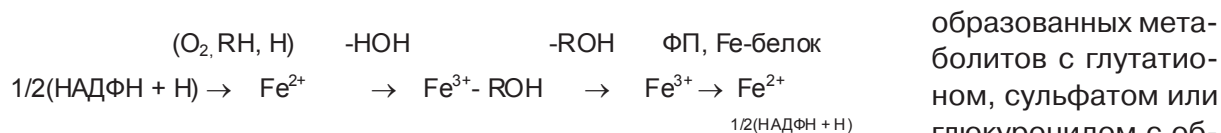


Схема 1. Цепь переноса электронов в микросомах, при участии которой осуществляется гидроксилирование

окисляемое вещество. Микросомальная цепь ферментов в значительной степени изучена. Она содержит цитохром Р-450 (Fe<sup>2+</sup>- восстановленная форма цитохрома, Fe<sup>3+</sup>- окисленная форма цитохрома), специфический флавопротеид, включающий ФАД, и Fe-белок, содержащий негеминное железо.

На схеме 1 в общей форме представлена цепь переноса электронов в микросомах, при участии которой осуществляется гидроксилирование. Как видно из схемы, имеются две точки цепи, где участвует НАДФН<sub>2</sub>: первый раз он поставляет атом водорода и протон для образования воды, второй – отдает электрон для восстановления цитохрома Р-450 (в переносе электрона на цитохром участвуют флавопротеид и белок содержащий негеминное железо). Считается, что цитохром Р-450 выполняет двоякую функцию. Во-первых, он связывает субстрат гидроксилирования, во-вторых, на нем происходит активация молекулярного кислорода. К числу эндогенных субстратов микросомального окисления следует отнести стероидные гормоны и холестерин, ненасыщенные жирные кислоты. Велико значение микросомального окисления в метаболизме ксенобиотиков [34]. Активность ферментов микросомального окисления в печени определяет адаптацию организма к воздействию ксенобиотиков и играет значительную роль в процессе старения [35].

Биотрансформация ксенобиотиков протекает в эндоплазматическом ретикулуме гепацитов печени в два этапа. Первый этап включает совокупность окислительных реакций при участии цитохрома Р-450 с образованием промежуточных метаболитов, некоторые из которых обладают токсическими свойствами. На втором этапе происходит конъюгация

образованных метаболитов с глутатионом, сульфатом или глюкуронидом с образованием нетоксических гидрофильных соединений, которые выводятся из печени в желчь или кровь [36]. Начальные стадии процесса СРО контролируется супероксиддисмутазой СОД, которая дезактивирует супероксид-анион O<sub>2</sub><sup>·-</sup>, и каталазой, которая разлагает пероксид водорода [37, 38].

Кроме каталазы, в клетках перекись водорода быстро разрушается глутатионпероксидазой (ГП). Каталаза сосредоточена в основном в пероксиомах, а ГП дезактивирует H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в цитозоле и митохондриях. Так как сродство ГП к H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> выше, то именно ГП защищает клетку от воздействия даже низких концентраций H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [39]. Важной функцией глутатиона является его способность реагировать непосредственно со свободными радикалами (O<sub>2</sub><sup>·-</sup>, RO<sub>2</sub><sup>·</sup>, R<sup>·</sup>) и таким образом нейтрализовать их воздействие на организм [40].

При больших концентрациях ксенобиотика запасы восстановленного глутатиона быстро истощаются, и происходит разрушение цитохрома Р-450 в процессе аутоокисления [41, 42]. Одновременно увеличивается количество в микросомах НАДФН, что приводит к генерации супероксид-аниона O<sub>2</sub><sup>·-</sup> и перекиси водорода H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, которые способны инициировать свободно-радикальное окисление СРО [43, 44].

Вследствие активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) нарушается целостность липидного бислоя мембран на гидрофобных участках, это способствует пассивному транспорту ионов и метаболитов, нарушает координацию и специфичность мембранных процессов [45]. Еще большее влияние продукты ПОЛ оказывают на мембранные белки и их функции. Конформационные модификации мембранных белков проявляются в изменениях активности мембранно-

связанных ферментов, эффективности функционирования белков-каналобразователей, интегральных белков [46]. Мембранно-повреждающее действие липопероксидации и последующее нарушение клеточного метаболизма является основным звеном практически всех токсических эффектов [47].

Как физиологически неразрывные процессы, печень и почки объединяют обезвреживающая и экскреторная функции. Наблюдается усиление функций одного органа при повреждении другого, а также последовательное их вовлечение в патологический процесс [48].

Активные формы кислорода, поступившие вместе в кровотоком в почки, подвергаются последовательным превращениям в менее опасные продукты. СОД дисмутирует  $O_2^-$  с образованием  $H_2O_2$ , которая в свою очередь разрушается каталазой, органические перекиси, образующиеся под влиянием ПОЛ в биомембранах, обезвреживаются глутатионпероксидазой, с последующим восстановлением глутатионредуктазой.

Лишь ОН $\cdot$ , наиболее короткоживущий из инициаторов ПОЛ, не инактивируется ферментной системой. Защита от него обеспечивается наличием встроенных в липидный слой мембран таких антиоксидантов как  $\alpha$ -токоферол, убихинон, ретиналь. Далее, в омывающих мембраны биологических жидкостях присутствуют водорастворимые антиоксиданты: цистеин, глутатион, аскорбиновая кислота [49].

Свободные радикалы токсичны для эндотелиальных, мезангиальных, эпителиальных клеток, а также для гломерулярной базальной мембраны и других составляющих клубочка. Последние работы патофизиологов показали, что почка обладает сложной и сильной системой протекторов, предупреждающих оксидантные повреждения. Описано множество нелетальных оксидантных стрессов у экспериментальных животных и людей, которые могли погибнуть, если бы в про-

шлом не перенесли подобное [50].

Почки являются местом синтеза фосфатидилинозита — необходимого компонента плазматических мембран. Фосфатидилинозит относится к наиболее значимым для организма фосфолипидам [51]. Фосфолипиды - биологически активные вещества. Постоянно курсируя через клеточные мембраны, фосфолипиды так же, как и холестерин, осуществляют ее “текущий ремонт”. Интенсивность их значительно повышается при воздействии на клетку экстремальных факторов. Примечательно, что холестерин, используемый для текущего ремонта клеточной мембраны, транспортируется к месту назначения только в виде комплекса с фосфолипидными молекулами. Фосфолипиды являются прекрасным “растворителем” для холестерина. Фосфолипиды обладают антиоксидантным действием, что делает их ценным противоопухолевым средством, а также способствует замедлению процесса включения пре-бета и бета-липопротеидов в атеросклеротическую бляшку [52].

### Вывод

В разных органах соответственно тканевой специфичности метаболизма превалируют определенные компоненты антиоксидантной системы. Но показательным является то, что в процессе выведения экзогенных окислителей, свободных радикалов и радикальных форм антиоксидантов участвуют системы естественной детоксикации совокупности органов и тканей.

### Литература

1. Гехт А.Б., Соловьева Э.Ю., Ченцов В.Б. Антиоксидантная терапия в неврологической практике: предпосылки к широкому применению и клинический опыт российских коллег.// Здоровья України. – 2007. -№ 20. – С.24-25.
2. Воробьева В. Н., Воробьев Р. И. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе болезней системы кровообращения.// Бюлле-



- ть СО РАМН. – 2005.- №4(118) - С. 24-32.
3. Губский Ю. И., Беленичев И. Ф., Левицкий Е. Л., Горбачева С. В. и др. Роль активных форм кислорода в функциональной активности МАРкиназного каскада глобальных факторов транскрипции и развитии апоптоза. (Обзор лит. и собств. исследований)// Журнал академії Медичних Наук України. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 203-217.
  4. Моин В. М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах.// Лаб. Дело.- 1986. - №12. – С. 725-728.
  5. Дубинина Е. Е. Антиоксидантная система плазмы крови.// Укр. Биохим. журнал.- 1990.- Т.64, №2. – С. 3-15.
  6. Воронина Т. А., Середенин С. В., Гарибова Т. А. и др.// Всесоюз. Конф. «Биоантиоксидант»; 3-я: Тезисы докладов. – М.: 1989. – С. 154.
  7. Воскресенский О. Н., Ткаченко Е. К. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита.// Стоматология.- 1991. - №4. – С. 5-10.
  8. Леонтьев В.К., Пахомов Г.Н. Профилактика стоматологических заболеваний. - Москва, 2006. – С. 34-37.
  9. Барер Г.М., Ионов В.В. Особенности процессов пероксидации в полости рта при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите // Журнал «Cathedra».- 2007.- Т. 6., №3.- С. 42-45.
  10. Кучеренко А.О. Корреляционный анализ биохимических параметров биожидкостей.// Материалы конференции молодых ученых Северного Кавказа по филологии и валеологии 12-13 сентября 2000г. – Ростов-на-Дону, 2000.
  11. Чеснокова А. Л. Состояние антиокислительной системы больных генерализованным пародонтитом. / Вісник стоматології. – 1998. - № 1. – С. 33-35.
  12. Лемецкая Т.И., Кузьмина Э.М. Применение препарата Мексидол в профилактике и комплексном лечении воспалительных заболеваний полости рта. Учебно-методическое пособие для врачей. - Москва, 2005
  13. Железная Л. А. Структура и функции гликопротеинов слизи мужчин.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1995. – №1. – С. 30-37.
  14. Павленко О.А., Самойлова А.В., Кривова Н.А., Заева О.Б., Состояние слизеобразующей функции желудка как фактора защиты у больных язвенной болезнью желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori*.- Сибирский медицинский журнал: научно- практический рецензируемый журнал. – 2007. – Т. 22, № 1. – С. 35-39.
  15. Подплетняя Е. А., Мамчур В. И. Механизмы гастро-дуоденотоксичности нестероидных противовоспалительных средств. (Обзор лит.)// Журнал академії Медичних Наук України. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 47-62.
  16. Krinsky N.L. Membrane antioxidants / / Ann. NY Acad. Sci. - 1988. - 551. - P. 17-33.
  17. Курашвили Л.В., Васильков В.Г. Липидный обмен при неотложных состояниях: Монография. – Пенза, 2003. - С.198.
  18. Мазо В.К. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т. 8, № 1. – С.47-53.
  19. Коржов В. И., Жадан В. Н. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты.(обзор лит.)// Журнал академії Медичних Наук України. –

2007. – Т. 13, № 1. – С.3-20.
20. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy // *Lancet*. - 1984. - P.1396-98.
  21. Соколовский В.В. Тиоловые антиоксиданты в молекулярных механизмах неспецифической реакции организма на экстремальное воздействие // *Вопр. мед. химии*. 1988. № 34 (6). С. 2-11.
  22. Ляликов С.А., Гаврилик Л.Л., Ровбуль Т.И. и др., Антиоксидантная активность белков острой фазы у детей в зависимости от йодной обеспеченности.// *Цитокины и воспаление*. - 2004.- Т. 3, № 4. - С. 36-41.
  23. Алешкин В.А., Новикова Л.И., Алешкина Т. Н. Белки острой фазы и их клиническое значение.// *Клиническая медицина*. – 1988. - № 8(66). – С. 39-48.
  24. Брюханова Э. В., Осипов А. Н., Владимиров Ю. А. Влияние гаптоглобина на способность гемаглобина разлагать перекись водорода с образованием свободных радикалов. – М., 1995.
  25. Покровский В. М., Коротько Г. Ф. Физиология человека. – М.: Медицина, 2007. – С. 656.
  26. Шперлинг И.А., Новицкий В.В., Рязанцева Н.В. и др. Механизмы нарушения функциональных свойств эритроцитов при экспериментальной фенилгидразининдуцированной метгемоглобинемии.// *Бюллетень сибирской медицины*. 2005. - №3. – С. 47-53.
  27. Абрамова Ж. И., Оксенгендлер Г. И. Человек и противooksидлительные вещества. - Л.: Наука, 1985. – С. 197-199.
  28. Bendich A., Machlin I.J., Scandurra O., Rurton G.W., and Wayner D.D.M. The atioxidant role of vitamin C. *Adv. in Free Radical Biology & Medicine*. - 1986. –V. 2. P. 419.
  29. Frei B., Stocker R., Ames B.N. (1988) Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 1988. – V. 85. - P. 9748-9752.
  30. Козлов А. А., Простакова Т. М., Берковский А. Л. Пособие для врачей – лаборантов по методу определения гемоглобина. – М.,2006 – С. 5-7.
  31. Базарнова М.А. Руководство по клинической диагностике. – К.: Вища шк., 1982, Ч.3. – С.129-131.
  32. Капитаненко А.М., Дочкин И. И. Клинический анализ лабораторных исследований. – М.: Военное издательство, 1988. – С. 173.
  33. Львова Л. В. Обратная сторона медали.// *Здравоохранение*. -2000.- № 15. – С.25-28.
  34. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия. – М.: Медицина, 1983. – С. 296- 298.
  35. Параманова Г.И. Роль ферментов микросомального окисления в печени в развитии процесса старения.// *Укр. Биохим. Журн.* – 2002. – Т. 74, №4а. - С.104-109.
  36. Степанов Ю. М., Филиппова А. Ю., Кононов И. Н., Лекарственные поражения печени: патогенез, классификация, диагностика, лечение.// *Провизор*. – 2005. - №5. – С.40-51.
  37. Кленова Н.А. Биохимия патологических состояний: учебное пособие. – Самара: «Самарский университет», 2006. – С.161-177.
  38. Никулина Г. Г., Король Л. В., Соловникова Е. В. Достижения и перспективы исследования антиоксидантной системы при урологических и нефрологических болезнях.//*Биохимия*. – 1999. –Т. 64, №1.- С. 3- 7.
  39. Кулинский В. И., Колесниченко Л. С. Биологическая роль глутатиона.// *Успехи современ. Биологии*. – 1990. –Т. 110, №1(4).- С. 20- 33.
  40. Левицкий Е. Л. Экопротекторы в клинической практике системы //

- Журн. практ. врача. – 1996. – № 1. – С. 36- 37.
41. Бабак О. Я. Клиническое значение системы фермента цитохром P450.// Укр. Терапевт. ж. – 2001. – Т. 3, № 3.- С. 44- 47.
  42. Тиунов Л. А. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты. // Вестн. РАМН. – 1995. – № 3.- С. 9- 13.
  43. Подкощин А. А., Донцов В. И., Крутько В. Н. и др. Антиоксидантная защита организма при старении и некоторых патологических состояниях с ним связанных (обзор). // Клин. геронтол. – 2001. – № 3- 4 – С. 20- 58.
  44. Логинов А. С., Матюшкин Б. Н. Цитотоксическое действие активных форм кислорода и механизмы развития хронического патологического процесса в печени при ее патологии. // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 1996. – №4- С. 3- 5.
  45. Барабой В. А., Сутковой Д. А. Окислительно- антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии.- К.: Чернобыльинформ. – 1997.- Ч.1 – С. 202.
  46. Дубинина Е. Е., Шугалей И. В. Окислительная модификация белков.// Успехи современ. биологии. – 1993. –Т. 113, №1.- С. 71- 79.
  47. Гончарук Є. Г., Коршун М. М. Вільно радикальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля// Журн. АМН України. – 2004. –Т. 10, № 1.- С. 131-149.
  48. Шиманко И. И., Мусселиус С. Г. Острая печеночно-почечная недостаточность.- М.: Медицина.- 1993.- С. 288.
  49. Барабой В. А., Орел В. Э., Карнаух И. М. Перекисное окисление и радиация. - Киев, 1991. – С. 19-27.
  50. Пиріг Л.А., Дудар І. О., Нікуліна Г. Г. Перекисне окислення ліпідів та процеси мембрано стабілізації при гломерулонефриті у хворих- різного віку.// Журнал академії Медичних Наук України. – 2001. – Т. 7, № 2. – С. 285-295.
  51. Покровский В. М., Коротько Г. Ф. Физиология человека. – М.: Медицина, 2001. – С. 224- 227.
  52. Буланов Ю. А. Холестерин 2.// Спортивная жизнь России. – 2001. - № 12. – С. 26-28.

**Резюме**

**БИОТРАНСФОРМАЦІЯ ЕКЗОГЕННИХ ОКИСНИКІВ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН**

*Гоженко А.І., Андрейцова Н.І., Квасницька О.Б.*

Проведено аналіз літературних даних щодо специфічності антиоксидантних систем окремих органів та тканин. Описано стан вільно радикальних процесів та системи антиоксидантного захисту організму на етапах потрапляння, транспорту, нейтралізації та виведення екзогенних окисників.

**Summary**

**BIOTRANSFORMATION OF THE EXOGENOUS OXIDANTS IN THE ORGANISM OF MAN AND ANIMALS**

*Gozhenko A.I., Andreyцова N.I., Kvasnickaya O.B.*

The literature materials are analyzed about the specificity of the antioxidative systems in the different organs and tissues. It is described condition of the free radicals processes and antioxidative protection of organism at the stages of introduction, transportation, neutralization and removing of exogenous oxidants.

*Впервые поступила в редакцию 22.07.2009 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*