

Д. М. Габитова (к.м.н., доц.)

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Башкирский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней

450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3; тел. (347)2724173, e-mail: Dilbar.Gabitova@mail.ru

D. M. Gabitova

MECHANISM OF DEVELOPMENT OF FREE RADICAL OXIDATION PROCESSES IN PATHOLOGICAL PROCESSES

Bashkir State Medical University

3, Lenina Str., 450000, Ufa, Russia; ph. (347)2724173, e-mail: Dilbar.Gabitova@mail.ru

Рассмотрены механизмы и роль процессов свободно-радикального окисления (СРО) в возникновении патологических воспалительных процессов, в частности, при заболеваниях органов дыхания. В патогенезе злокачественной трансформации при раке легкого важную роль играет воздействие на клетки продуктов перекисного окисления и СРО. Окислительный стресс — это процесс повреждения активными формами кислорода (АФК) различных клеток и органов. Он происходит тогда, когда образование АФК в системе превышает способность системы их нейтрализовать и элиминировать.

Ключевые слова: активные формы кислорода; антиоксиданты; воспаление; патология органов дыхания; окислители; перекисное окисление липидов; свободно-радикальное окисление.

This article discusses the mechanisms and role of free radical oxidation (FRO) processes in the occurrence of pathological inflammatory processes, in particular in respiratory diseases. For example, it is known that in the pathogenesis of malignant transformation, in lung cancer, an important role is played by the effect on cells of products of products of lipid peroxidation and FRO. Oxidative stress is the process of damage by active oxygen species (FRO) to various cells and organs. It occurs when the formation of FRO in the system exceeds the system's ability to neutralize and eliminate them.

Key words: antioxidants; free radical oxidation; inflammation; lipid peroxidation; oxidants; pathology of the respiratory system.

Широкая распространенность неспецифических болезней органов дыхания, все возрастающая частота инвалидизации и смертности от этих заболеваний, недостаточная эффективность имеющейся общепринятой терапии предопределяют интерес и актуальность рассматриваемой темы и внимание к различным звеньям их этиологии и патогенеза.

Известно, что особое место в возникновении многих заболеваний занимают реакции свободно-радикального окисления (СРО). Согласно современным представлениям, СРО рассматривается как жизненно необходимое и важное звено метаболизма, нарушение которого является универсальным молекулярным механизмом, причиной и спусковым механизмом

развития различных по этиологии и нозологии заболеваний¹. Активное участие свободных радикалов во многих физиологических, метаболических и патологических процессах позволяет считать этот процесс необходимым, важным и, в то же время, при определенных условиях, небезопасным, а где-то и смертельным для организма².

Доказано, что свободные радикалы образуются в процессе жизнедеятельности клеток, и самыми распространенными из свободных радикалов являются активные формы кислорода (АФК) и радикалы, появляющиеся при перекисном окислении липидов (ПОЛ)^{1,3}. Установлено, что в возникновении и прогрессировании заболеваний органов дыхания, особое место занимают реакции СРО и ПОЛ^{1, 4–6}. Объяс-

Дата поступления 18.06.20

няется это тем фактом, что легкие представляют собой самую крупную биологическую мембрану организма, внешняя поверхность которой постоянно контактирует с O_2 , а также с такими активными инициаторами перекисного окисления, как озон и диоксид азота — наиболее распространенными оксидантами атмосферы ^{1,7}. Несмотря на имеющийся прогресс в понимании сущности многих заболеваний органов дыхания и возможностей их лечения, медицинская статистика свидетельствует о значительном увеличении заболеваемости и смертности среди больных с патологией органов дыхания ⁸⁻¹². В тоже время доказано, что при нормальном функционировании организма и всех его защитных систем, в том числе антиоксидантной, содержание продуктов СРО находится на крайне низком уровне, несмотря на обилие субстратов, способствующих активации процессов ПОЛ и СРО ^{1,9-11}. Это становится возможным благодаря наличию в организме совершенной антиоксидантной защитной системы, которая, по мнению Е.Б. Бурлаковой, является универсальной для всех живых тканей.

В ткани легкого представлены основные антиоксидантные ферменты, такие как церулоплазмин и витамин Е, которые, как и другие антиоксиданты легочной ткани, принимают самое активное участие в самых различных адаптационных реакциях как системы органов дыхания, так и организма в целом. К примеру, экспериментально показано значительное повышение активации супероксиддисмутазы (СОД) в пневмоцитах и альвеолярных макрофагах в процессе гипероксических воздействий ^{1,10,12}. Гипоксия, как известно, приводит к повышенной продукции супероксидного радикала вследствие угнетения конечного акцептора дыхательной цепи цитохромоксидазы ^{10,11}. Кроме того, при гипоксии прослежена достаточно четкая связь между активностью фосфолипаз, скоростью ферментативного гидролиза фосфолипидов, и последующим накоплением продуктов перекисного окисления липидов. В последующем они становятся причиной дальнейших структурно-функциональных повреждений. Установлено, что жирные кислоты, разобщая окисление, активируют гидролиз фосфолипидов, а лизофосфатазы — преимущественно ингибируют дыхательную цепь ^{10,11}. Таким образом, в условиях циркуляторной гипоксии обнаруживается нарушение равновесия в системе перекисное окисление/антиоксиданты, что является одной из причин изменения

состава липидов в ткани легкого: накопления свободных жирных кислот и лизофосфолипидов, являющихся существенными факторами повреждения легочной ткани при ишемии ^{10,12}. Многие исследователи предполагают существование в основе патогенеза легочных заболеваний врожденных обменных нарушений, проявляющихся развитием недостаточности адаптационных реакций к обычным факторам внешней среды и измененной реактивностью местного иммунитета на воздействие аллергенов, инфекций, механических и химических раздражителей и т.д. ^{1,5,11,12}. Возможно, одним из факторов, определяющим неполноценность адаптационных реакций, является дефект мембранорецепторного комплекса вследствие врожденных нарушений липид-белкового матрикса клеточных мембран ¹⁰⁻¹². В последующем, подобные нарушения состава клеточных мембран создают условия для активации перекисного окисления под влиянием факторов, которые не вызывают нарушений в мембранах нормальных клеток, таких как интенсивная физическая нагрузка и длительное пребывание на холодном воздухе, работа в условиях повышенной запыленности, злоупотребление алкоголем, ОРВИ, длительная гипероксия и т.д. ^{8,9}.

Таким образом, перекисное окисление липидов нарушает адаптационные способности клетки, способствуя нарушению липидно-липидных и белково-липидных взаимоотношений мембранных компонентов. Изменения контроля внутренней среды за рецепторными характеристиками наружной мембраны клеток — одно из главных проявлений нарушения адаптации, связанной, в частности, с нарушением «двигательной координации» на субклеточном уровне. Адаптация клеток бронхов вследствие дефектов мембранно-рецепторного комплекса при действии агрессивных факторов проявляется в преобразовании микроокружения через повышение секреции биологически активных веществ, способствующих ограничению «конфликта» в первую очередь с помощью изменения микроциркуляции и привлечения в эту зону фагоцитирующих клеток. Нарушения передачи сигналов, идущих от внеклеточных регуляторных систем, приводит к неполноценности рецепторного аппарата клеток, что нарушает работу аденилатциклазной и иных внутриклеточных систем. Выход лизосомальных гидролаз, приводящих к тканевым повреждениям, способствует увеличению нейтрофилов и эозинофилов, избылирую-

щих лизосомами, при обилии свободных радикалов, дестабилизирующих мембраны, включая и лизосомальные ^{11,12}.

Результатом вышеописанных изменений является снижение местного и общего иммунитета, развитие процессов местного и общего

воспаления, сопровождаемые появлением реакций гиперчувствительности, гиперреактивности бронхов, их ремоделированием, с последующим развитием патологии и со стороны паренхимы легких.

Литература

1. Воробьев С.И., Вотрин С.В., Кутышенко В.П., Болевич С.Б., Орлова А.А. Современный анализ перфузионных составов для консервации и трансплантации изолированных легких / В сб. «Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты». — М.: Изд-во РАЕН, 2017. — С.274-284.
2. Ганцева Х.Х., Габитова Д.М., Садретдинова Л.Д., Сыртланова Э.Р., Ханова А.К., Ахмадуллина Г.Х. Клинические проблемы табакокурения. — М.: Издательский Дом «Академия Естествознания», 2018. — 96 с.
3. Храпова М.В., Кожин П.М., Храпов С.Е., Зенков Н.К., Кандалинцева Н.В., Мартинович Г.Г., Меньшикова Е.Б. Легочная карцинома Льюис и окислительный стресс // Свободные радикалы в химии и жизни: Матер. III Междунар. конф. — М.: Изд-во БелГУ, 2019. — С. 82.
4. Калматов Р. К., Жолдошев С.Т. Роль механизмов свободнорадикального окисления в патогенезе локального поражения верхних дыхательных путей // Молодой ученый. — 2015. — №10. — С.417-422.
5. Какурина Г.В., Колегова Е.С., Шашова Е.Е., Великая В.В., Старцева Ж.А., Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Кондакова И.В. Связь уровней экспрессии мРНК протеинфосфатазы 1В и мРНК белков, участвующих в ремоделировании цитоскелета, при плоскоклеточном раке гортани и гортаноглотки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2020. — Т.169, №4. — С.491-494.
6. Фаткуллина Л.Д., Заварыкина Т.М., Жижина Г.П., Наглер Л.Г., Козаченко А.И., Заиков Г.Е., Бурлакова Е.Б. Влияние курения на показатели антиоксидантного статуса человека // Вестник Технологического университета. — 2016. — Т.19, №1. — С.138-143.
7. Фархутдинов Р.Р., Галимов Ш.Н., Галимова Э.Ф. Свободнорадикальное окисление в норме и патологии // Практикующий врач сегодня. — 2010. — №2. — С.54-61.
8. Белоногов Р.Н., Титова Н.М., Дыхно Ю.А., Савченко А.А. Особенности редокс-зависимой модификации белков в эритроцитах больных немелкоклеточным раком легкого в зависимости от стадии заболевания // Сибирский онкологический журнал. — 2010. — №6. — С.32-35.
9. Kozhin P., Menshchikova E., Nikolay Z., Kovner A., Khrapova M., Kandalintseva N., Martinovich G. Antitumor effect of synthetic phenolic antioxidant ts-13 in lewis lung carcinoma mouse model // Free Radical Biology & Medicine. — 2018. — Т.128, №1. — P.S69.

References

1. Vorob'yev S.I., Votrin S.V., Kutysenko V.P., Bolevich S.B., Orlova A.A. *Sovremennyy analiz perfuzionnykh sostavov dlya konservatsii i transplantatsii izolirovannykh lyogkikh* [Modern analysis of perfusion formulations for the preservation and transplantation of isolated lungs]. *Netraditsionnyye prirodnyye resursy, innovatsionnyye tekhnologii i produkty* [Non-traditional natural resources, innovative technologies and products]. Moscow, Publishing house of the Russian Academy of Natural Sciences, 2017, pp.274-284.
2. Gantseva Kh.Kh., Gabitova D.M., Sadretdinova L.D., Syrtlanova E.R., Khanova A.K., Akhmadullina G.Kh. *Klinicheskiye problemy tabakokureniiya* [Clinical problems of tobacco smoking]. Moscow, Akademiya Estestvoznaniya Publ., 2018, 96 p.
3. Khrapova M.V., Kozhin P.M., Khrapov S.Ye., Zenkov N.K., Kandalintseva N.V., Martinovich G.G., Men'shikova Ye.B. *Legochnaya kartsinoma L'yuis i okislitel'nyy stress* [Lewis lung carcinoma and oxidative stress]. *Svobodnyye radikaly v khimii i zhizni: Mater. III Mezhdunar. konf.* [Free radicals in chemistry and life: Mater. III Int. Conf.]. Moscow, BelGU Publ., 2019, p. 82.
4. Kalmatov R. K., Zholdoshev S.T. *Rol' mekhanizmov svobodnoradikal'nogo okisleniya v patogeneze lokal'nogo porazheniya verkhnikh dykhatel'nykh putey* [The role of free radical oxidation mechanisms in the pathogenesis of local damage to the upper respiratory tract]. *Molodoy uchenyi* [Young Scientist], 2015, no.10, pp.417-422.
5. Kakurina G.V., Kolegova Ye.S., Shashova Ye.Ye., Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Cheremisinina O.V., Choyznzonov Ye.L., Kondakova I.V. *Svyaz' urovney ekspressii mrnk proteinfozfatazy 1V i mRNK belkov, uchastvuyushchikh v remodelirovani tsitoskeleta, pri ploskokletochnom rake gortani i gortanoglotki* [Relationship between the expression levels of protein phosphatase 1B mRNA and mRNA of proteins involved in cytoskeleton remodeling in squamous cell carcinoma of the larynx and laryngopharynx] *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2020, vol.169, no.4, pp.491-494.
6. Fatkullina L.D., Zavarykina T.M., Zhizhina G.P., Nagler L.G., Kozachenko A.I., Zaikov G.Ye., Burlakova Ye.B. *Vliyaniye kureniiya na pokazateli antioksidantnogo statusa cheloveka* [The influence of smoking on the indicators of the antioxidant status of a person]. *Vestnik Tekhnologicheskogo universiteta* [Bulletin of the Technological University], 2016, vol.19, no.1, pp.138-143.

10. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*— 2007.— V.39, №1.— Pp.44-84.
11. Valko M., Rhodes C.J., Moncol J. et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress — induced cancer // *Chem. Biol. Interact.*— 2006.— V.160, №1.— Pp.1-40.
12. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K, Loridas S. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms // *Int. J. Environ. Res. Publ. Health.*— 2013.— №10(9).— Pp.3886-3907.
7. Farkhutdinov R.R., Galimov Sh.N., Galimova E.F. *Svobodnoradikal'noye okisleniye v norme i patologii* [Free radical oxidation in health and disease]. *Praktikuyushchiy vrach segodnya* [Practitioner today], 2010, no.2, pp.54-61.
8. Belonogov R.N., Titova N.M., Dykhno YU.A., Savchenko A.A. *Osobennosti redoks-zavisimoy modifikatsii belkov v eritrotsitakh bol'nykh nemelkokletochnym rakom legkogo v zavisimosti ot stadii zabolevaniya* [Features of redox-dependent modification of proteins in erythrocytes of patients with non-small cell lung cancer, depending on the stage of the disease]. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal* [Siberian Journal of Oncology], 2010, no.6, pp.32-35.
9. Kozhin P., Menshchikova E., Nikolay Z., Kovner A., Khrapova M., Kandalintseva N., Martinovich G. [Antitumor effect of synthetic phenolic antioxidant ts-13 in lewis lung carcinoma mouse model]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2018, vol.128, no.1, p.S69.
10. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. [Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease]. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2007, vol.39, no.1, pp.44-84.
11. Valko M., Rhodes C.J., Moncol J. et al. [Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress — induced cancer]. *Chem. Biol. Interact.*, 2006, vol.160, no.1, pp.1-40.
12. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K, Loridas S. [Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms]. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health*, 2013, no.10(9), pp.3886-3907