

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В ПАТОЛОГИИ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

И. Г. Салихов, К. Н. Агишева

*Кафедра внутренних болезней лечебного факультета (зав.—доц. И. Г. Салихов)
Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института
имени С. В. Курашова*

Перекисное окисление липидов — цепная свободно-радикальная реакция окисления липидов молекулярным кислородом, продуктом которой является гидроперекись липидов. Наиболее важно воздействие продуктов перекисного окисления липидов на проницаемость мембран клетки. Перекисное окисление или близкий к нему механизм принимает участие в регуляции транспорта веществ через мембраны в нормально метаболизирующих клетках [14]. Окисление идет со значительной скоростью, но стационарная концентрация перекисей мала вследствие наличия сложной системы взаимодействующих путей ее регуляции [10]. Перекисное окисление липидов — часть общего адаптационного механизма организма, и нарушения его лежат в основе ряда патологических процессов.

Патология, вызываемая продуктами неферментного перекисного окисления, составляет синдром пероксидации [17, 44]. Процесс пероксидации липидов осуществляется в основном в мембранах субклеточных структур: в микросомах, митохондриях, лизосомах, эндоплазматическом ретикулуме. Он оказывает значительное влияние на их проницаемость, ионные градиенты и связанные с мембранами биохимические и физиологические процессы [15 б, 46].

Перекиси липидов, образовавшиеся ферментативно, являются активными промежуточными продуктами в клеточном метаболизме. Установлено, что липоперекиси — необходимые промежуточные продукты при биосинтезе простагландина Е и прогестерона: кроме того, они участвуют в гидроксигировании стероидного ядра холестерина [28, 32]. В образовании липидных перекисей принимают участие три каталитические системы: небелковая, гемопротеиновая, липоксигеназная [17].

Перекиси липидов представляют собой высокоокисленные соединения: они вызывают окисление тиоловых соединений и SH-групп белков, денатурацию белков, подавляют активность ферментов и изменяют их субстратную специфичность, окисляют цитохром С, тормозят гликолиз и цикл трикарбоновых кислот и разобщают окислительное фосфорилирование. Кроме того, они нарушают активный транспорт ионов и внутриклеточную компартментализацию, в частности распад лизосом с выходом лизосомальных ферментов в клетку, что ведет к ее самоперевариванию, разрушению клеточной оболочки и митохондрий, к гемолизу, торможению клеточного деления [11] и гемопоэза, расщепляют дезоксирибонуклеопротеиды, аминокислоты, АТФ и витамины, способствуют накоплению биологически инертных полимеров [17, 18] и гибели одноклеточных и многоклеточных организмов [61].

В клетках и тканях организма реализуются различные пути защиты от токсического воздействия перекисей липидов, включающие как системы дезактивации кислорода (супероксидоксидазы) и ингибирования процессов свободно-радикального превращения липидов (антиоксиданты), так и разрушение уже образовавшихся липоперекисей с помощью глутатион-пероксидазы, редуктазы, каталазы, пероксидазы [22] до стабильных продуктов и их вовлечение в клеточный метаболизм.

Перекисное окисление липидов и атеросклероз. Впервые Глевинд обнаружил перекиси липидов в атеросклеротически измененных сосудах человека, причем их концентрация коррелировала с распространенностью поражения [60]. Фукузumi определил в аорте человека продукты окисления ненасыщенных жирных кислот [59].

Установлено угнетение активности глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы у больных атеросклерозом в крови и аорте [33], что свидетельствует о снижении ферментативной утилизации синглетного кислорода и гипероксидов.

Нарушение липидного обмена при атеросклерозе характеризуется наряду с изменением состава липидов усилением их перекисного окисления и снижением антиоксидантной активности [22]. Имеются данные о важной роли активизации перекисного окисления в развитии ишемических повреждений сердца [10, 36]. Активизация перекисного окисления и разрушение липидного барьера мембран сердечной мышцы реализуются у человека при остром инфаркте миокарда [28, 34, 46].

У больных ишемической болезнью мозга атеросклеротического происхождения наблюдалось снижение каталазного индекса крови, что способствует накоплению в крови перекисей липидов [12].

Обратная зависимость между содержанием продуктов перекисного окисления и уровнем антиокислительной активности липидов — показателем защитных сил организма — обосновывает применение антиоксидантов в профилактике и терапии атеросклероза.

Перекисное окисление липидов и воспаление. Современные представления о развитии и исходах воспалительных реакций в организме основываются на ведущей роли мембранодеструктивных процессов [1]. Наиболее существенная роль в механизмах мембранодеструкции принадлежит процессам свободно-радикального окисления липидов клеточных мембран [15 а, 38].

Активизация перекисного окисления липидов является фактором, способствующим лабильности лизосом, деградации омертвевших клеточных структур, очищению очага деструкции от некротизированных тканей. Чрезмерное образование перекисей способствует распространению зоны некроза [16]. Фагоциты — источник активных форм кислорода [53, 64]. Эти клетки восстанавливают кислород до супероксида и высвобождают супероксид и перекись водорода в окружающую среду. Возможно, что перекиси липидов вовлекаются в воспаление как медиаторы [53].

Имеются данные о противовоспалительной активности антиоксидантов — токоферола, пропилгаллата, хелатора железа о-фенантролина и ингибитора липоксигеназы и циклооксигеназы — фенидона [53]. Отмечен благоприятный эффект лечения ран местным применением антиоксидантов [55].

Перекисное окисление липидов и заболевания легких. Воспалительный процесс в легких сопровождается активизацией свободно-радикального окисления [5, 13, 19, 32, 45]. Стимуляция процессов перекисного окисления липидов у больных острой пневмонией обусловлена, вероятно, с одной стороны, комплексом факторов, одним из которых следует считать развитие первичной и вторичной гипоксии, и с другой — резким снижением в организме пула антиоксидантов. Поэтому у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких целесообразна антиоксидантная терапия [30].

При бронхиальной астме у больных в крови увеличено содержание перекисей липидов, количество которых коррелирует с тяжестью состояния. Содержание токоферола и фосфолипидов у больных ниже, чем в норме. В первые два года заболевания уровень токоферола и активной супероксиддисмутазы в крови, как правило, высоки, затем наступает фаза истощения антирадикальной защиты [1]. В приступном периоде при среднетяжелом течении бронхиальной астмы у детей в сыворотке крови увеличивается содержание продуктов перекисного окисления липидов, что не всегда наблюдается при тяжелой форме течения и статусе [42].

Свободно-радикальные процессы в легких значительно усиливаются при пневмококке, что сопровождается снижением антиокислительной активности липидов легких и крови [8]. Отмечен благоприятный эффект лечения α -токоферолом хронической пневмонии в комплексе с другими средствами у больных пневмококкеми [25].

Перекисное окисление липидов и заболевания желудочно-кишечного тракта. Имеются данные об активизации перекисного окисления липидов в развитии язвенного повреждения слизистой оболочки желудка [31, 35], которое связано с депрессией антиоксидантных систем, в частности с уменьшением содержания SH-групп. Улучшение заживления язвы наблюдалось при лечении больных токоферолом, метионином и аскорбиновой кислотой [31].

При острой печеночной недостаточности в эксперименте показано увеличение количества перекисей, а на поздних сроках — возвращение к исходным показателям. Отмечен благоприятный эффект ингибиторов свободно-радикальных процессов при экспериментальной механической желтухе. При холециститах в печени больных нарушаются процессы перекисного окисления липидов, выраженность этих расстройств зависит от тяжести заболевания [48]. Активизация перекисного окисления констатирована при экспериментальном панкреатите [24].

Современные подходы к лечению заболеваний печени должны включать поиски веществ — стабилизаторов мембран среди соединений, обладающих антиоксидантными свойствами [9].

Перекисное окисление липидов и действие токсических и физических факторов. Четыреххлористый углерод метаболизируется ферментами, локализованными в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов, приводя к образованию высокотоксичных продуктов [67, 68]. Перекисное окисление липидов печени стимулируется при введении четыреххлористого углерода как *in vivo* [54], так и *in vitro* [55, 66]. При отравлении этим веществом в эксперименте выявлено защитное действие антиоксидантов [65, 66]. Этанол обладает способностью изменять антиоксидантный баланс печени [57]. Антиоксиданты предотвращают свободно-радикальную атаку, вызванную этанолом [62].

Перекисное окисление липидов усиливается после введения оротовой кислоты [70], диэтилнитрозамина [50], ДДТ и бензола [52], гидразина [6].

Антиокислительная активность при облучении ионизирующей радиацией уменьшается [4, 49, 63]. Отмечен защитный эффект антиоксидантов при радиационном облучении [4, 20, 27, 29]. Ультрафиолетовое облучение и солнечный свет вызывают перекисное окисление липидов в липосомальной мембране [64].

Выявлена роль активизации перекисного окисления в повреждении организма под

воздействием гипербарической оксигенации [37, 43]. Применение антиоксидантов приводит к снижению свободно-радикальной активности и увеличению выживаемости подопытных животных при гипербарической оксигенации [65, 71]. Использование антиоксидантов улучшает переносимость гипоксии [23, 40].

Отмечено увеличение количества перекисей липидов после ожоговой травмы в эксперименте. Рост липидной перекиси можно предотвратить или устранить введением антиоксидантов в эксперименте [3, 39, 47] и в клинике [38].

Воздействие низких температур приводит к активизации в организме животных реакций свободно-радикального окисления в тканях печени и легких, при этом увеличивается концентрация природного антиоксиданта токоферола. При длительном воздействии холода концентрация токоферола постепенно увеличивается в тканях легкого и уменьшается в печени [31].

Перекисное окисление липидов и злокачественный рост. Выдвинута свободно-радикальная гипотеза канцерогенеза, согласно которой из канцерогенных агентов или при их действии на биохимические компоненты клеток образуются свободные радикалы, инициирующие процессы малигнизации [21, 26, 61]. В стадии предрака отмечается увеличение количества свободных радикалов [51]. Суммарная ингибирующая активность опухолевой ткани растет с увеличением веса опухоли, в то время как ингибирующая активность тканей печени и селезенки уменьшается. Это связано с миграцией антиоксидантов из печени к месту роста опухоли.

На разных стадиях роста опухоли следует использовать препараты, характер влияния которых неодинаков. Наиболее эффективным является их введение в тот промежуток времени, когда антиокислительная активность опухоли находится на пониженном уровне, а органов опухоленосителя — на повышенном [7, 41].

Выдвинуто предположение, что распространенность опухоли желудка в Исландии [58] и Японии [69] может быть связана с большим потреблением полиненасыщенных жирных кислот.

Важными являются, на наш взгляд, исследования коррекции нарушений перекисного окисления в лечении как острых, так и хронических патологических процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аватуни В. Г., Карагезян К. Г., Сафарян М. Д. Тер. арх., 1980, 3, 96.— 2. Авчин А. П., Шахламов А. А. Ультроструктурные основы патологии клетки. М., Медицина, 1979.— 3. Агаджанов М. И., Овакимян О. О., Мхитарян В. Г. и др. Укр. биохим. журн., 1979, 1, 23.— 4. Алесенко А. В., Бурлакова Е. Б., Дзюба Н. М. Радиобиология, 1966, 5, 718.— 5. Ананенко А. А., Вельтишев Ю. Е. В кн.: Метаболизм легких при неспецифических заболеваниях органов дыхания. Л., 1979.— 6. Антипов Н. Г. В кн.: Биоантиокислители, 1975, т. 52.— 7. Баглей Ю. А., Юрковская Т. Н., Сидорин Е. П. Онкология, 1973, 4, 33.— 8. Белецкий В. С. Гиг. труда, 1974, 11, 47.— 9. Блюгер А. Ф., Майоре А. Я. Изв. АН Латв. ССР, 1979, 11, 37.— 10. Бурлакова Е. Б. Кардиология, 1980, 8, 48.— 11. Бурлакова Е. Б., Алесенко А. В., Молочкина Е. М. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М., 1975.— 12. Вельский И. Ш., Гуркина К. И. Врач. дело, 1979, 11, 37.— 13. Журавлев А. Ф., Крылов В. И., Жмуров В. А. Педиатрия, 1978, 11, 82.— 14. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., Наука, 1972.— 15. Владимиров Ю. А., Оленов В. И., Суслова Т. Б. а) Биофизика, 1975, 5, 56; б) В кн.: Итоги науки и техники. Биофизика, 5. Молекулярная патология мембранных структур. 1975.— 16. Волкова Л. П., Бондаренко М. И., Северин Н. Ф. Врач. дело, 1981, 12, 35.— 17. Воскресенский О. Н., Левицкий А. П. Вопр. мед. химии, 1970, 6, 563.— 18. Девяткина Т. А. Влияние антиоксидантов (ионола и селенита натрия) на развитие экспериментального атеросклероза. Автореф. канд. дисс. Полтава, 1978.— 19. Журавлев А. И., Журавлева А. И. Сверхслабое свечение сыворотки крови и его значение в комплексной диагностике. М., 1975.— 20. Иванов И. И., Мерзляк М. Н., Тарусов Б. Н. Биоантиокислители, 1975, 52, 30.— 21. Каган В. Е., Котельцева С. В., Козлов Ю. П. ДАН, 1973, 3, 733.— 22. Калмыкова В. И., Кременецкая Л. Е. Арх. патол., 1981, 3, 94.— 23. Каплин Е. Я., Огнезиев В. В. В кн.: Проблемы космической медицины. М., 1968.— 24. Карагезян К. Г., Овсянян Л. М., Дадаян М. А. и др. Вопр. мед. химии, 1978, 1, 73.— 25. Ковальчук А. А., Белецкий В. С., Соцкая Г. Н. и др. Тер. арх., 1981, 5, 113.— 26. Коган А. Х., Кулицкая В. Пат. физиол., 1977, 2, 63.— 27. Кожокарв А. Ф., Заславский Ю. А., Акоев Н. Г. и др. Радиобиология, 1980, 6, 902.— 28. Козлов Ю. П. Биоантиокислители. М., 1975, 5, 14.— 29. Кольцов В. К., Кутлахов Ю. А., Афанасьева Е. Л. ДАН, 1980, 3, 760.— 30. Куликов В. Ю., Казначеев В. П., Колесникова Л. И. и др. В кн.: Свободно-радикальное окисление липидов в норме и патологии. М., 1976.— 31. Куликов В. Ю., Ермолаева В. В., Мамонтова Л. В. и др. В кн.: Клинические и экспериментальные аспекты общей патологии. Новосибирск, 1980.— 32. Ланкин В. З. В кн.: Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. М., 1981.— 33. Ланкин В. З., Вихерт А. М., Косых В. А. и др. Булл. экспер. биол., 1982, 8, 48.— 34. Лукьянова Л. О.,

- Кудрин А. Н., Коган А. Х. Фармакол. и токсикол., 1982, 1, 32.—35. Меерсон Ф. З., Павлова В. М., Коробейникова Э. Н. Вопр. мед. хими, 1980, 6, 823.—36. Меерсон Ф. З., Архипенко Ю. В. и др. Кардиология, 1981, 12, 55.—37. Меерсон Ф. З., Каган В. Е., Козлов Ю. П. Там же, 1982, 2, 81.—38. Мохнаткина Н. С., Крылов В. И. Тер. арх., 1983, 3, 37.—39. Мхитарян В. Г., Агаджанов М. И., Мелик-Агаева Е. А. Журн. эксп. клин. мед., 1975, 1, 3.—40. Осинская Л. Ф. Митохондриальные и микросомальные системы продукции и детоксикации перекисей липидов в норме, при гипоксии и применении антиоксидантов. Автореф. канд. дисс. Минск, 1980.—41. Пальмина Н. М., Гайнцева В. Д., Сезина Н. П. Вопр. онкол., 1980, 1, 80.—42. Партыгин Л. И. Педиатрия, 1980, 2, 56.—43. Пирузян Л. А., Каплан Е. В., Максимова И. А. и др. Изд. АН СССР, серия биол., 1970, 1, 93.—44. Спиричев В. Б. Вопр. питания, 1974, 3, 9.—45. Стригин В. М., Трубников Г. Н., Попова Л. В. Тер. арх., 1983, 3, 77.—46. Тимербулатов Р. И., Селезнев Е. И. Лабор. дело, 1981, 4, 209.—47. Шепелев А. Г. Вопр. мед. хими, 1976, 1, 47.—48. Шилина Н. К., Чернавина Г. В. Там же, 1980, 2, 150.—49. Шишкина Л. Н., Пальмина Л. П., Бурлакова Е. Б. Радиобиология, 1976, 2, 230.—50. Шуликовская Т. С., Аршинов Б. Ю., Пахомов В. Ю. и др. ДАН, 1980, 1, 242.—51. Эмануэль Н. М., Саприн А. Н., Шуляковская Т. С. и др. Там же, 1973, 6, 1449.—52. Эмануэль Н. М., Шуляковская Т. С., Кондратьева В. А. Там же, 1973, 5, 1213.—53. Bragt P., Banskberg J., Bonta I. Inflammation, 1980, 4, 3.—54. Comporti M. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1965, 41, 222.—55. Comporti M., Saccoci C., Dianzani M. Enzymologia, 1965, 29, 185.—56. Dianzani M., Saccoci F., Comporti M.—In: Biochemical Pathology, Baltimore, 1965.—57. Di Luzio M. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol., 1973, 32, 1875.—58. Dungal E. J. A. M. A., 1961, 178, 789.—59. Fukuzumi K. Fette, Seifen, Auztrichmittel, 1969, 11, 953.—60. Glavindv J., Martman S., Clemmesen J. Acta Pathol. Microbiol., 1952, 30, 1.—61. Harman D. J. Gerontol., 1961, 16, 247.—62. Hartman A., Di Luzio N. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1968, 127, 270.—63. Konnings A., Oosterloo S. Radiation Res., 1980, 81, 2.—64. Mandal T., Chatterice S. Ibid., 1980, 83, 2.—65. McLean A. Brit. J. Exper. Pathol., 1967, 48, 632.—66. Recknagel R., Ghoshal A. Nature, 1966, 210, 5041.—67. Slater T. Ibid., 1966, 209, 36.—68. Smucler E. Lab. Invest., 1966, 15, 137.—69. Tokeda K. Gann (Tokyo), 1955, 46, 1.—70. Torrielli E., Ugazio G. Life Sci., 1970, 9, 1.—71. Wood J., Watson W. Canadian J. Physiol. Pharmacol., 1967, 45, 752.

Поступила 22.10.85.

ОБМЕН ОПЫТОМ И АННОТАЦИИ

УДК 616—089(63)

А. Б. Ахмеров (Казань). Из опыта работы хирурга в Эфиопии

В настоящем сообщении нам хотелось бы поделиться некоторыми впечатлениями из опыта трехлетней работы с 1981 по 1984 г. в госпиталях Эфиопии в г. Некемте (провинция Уоллега в западной части Эфиопии) и г. Асмара (северная провинция Эритрея). Указанные госпитали обслуживают население не только названных городов, но и весьма обширных провинций, что, естественно, сказывается на своевременности поступления больных и является причиной запущенных заболеваний, часто после попыток неквалифицированного лечения на местах. В связи с большим недостатком квалифицированных национальных кадров врачебная служба представлена специалистами из различных стран. Значительную группу среди врачей, работающих в Эфиопии, составляют советские специалисты, в том числе хирурги.

Тяжелое наследие императорского режима, суровость природных условий в связи с засухой, периодически поражающей ряд обширных регионов страны, создают условия для распространения инфекционных, паразитарных заболеваний, недоедания, а также определяют характер, течение и методы лечения различной патологии, требующей неотложного хирургического вмешательства.

Среди острой патологии брюшной полости наиболее часто встречается кишечная непроходимость (40%), которая более чем в 60% случаев обусловлена заворотом сигмовидной кишки. Во время операции, как правило, обнаруживалась мегадолихосигма со значительными деформирующими рубцовыми изменениями брыжейки, что способствовало возникновению заворота. По всей вероятности, причинами этих изменений в кишечнике являлись особенности питания (преимущественно грубая растительная пища) и распространенность кишечных инфекций, которые весьма часто приобретают хроническое течение. Больные страдают ими длительное время и нередко с детского возраста. У ряда больных с кишечной непроходимостью удавалось избежать оперативного вмешательства в связи с успешным применением консервативных мероприятий, однако многие из них через некоторое время вновь поступали с аналогичными клиническими проявлениями.