



УДК 616.8—009.24—092:616.831—008.939

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В ЦНС В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

НИКУШКИН Е. В.

НИИ общей патологии и патологической физиологии АМН СССР, Москва

В обзоре рассмотрены особенности протекания процесса ПОЛ в ЦНС позвоночных. Приводятся доказательства осуществления этого процесса в нервной ткани *in vivo* и обсуждается его возможная функциональная роль. Рассмотрены также причины и следствия нарушения регуляции процесса ПОЛ при заболеваниях и патологических состояниях ЦНС, роль нарушений регуляции в патогенезе данных заболеваний. Обсуждается возможность применения антиоксидантов для профилактики и коррекции нарушений, регуляции ПОЛ.

Возникновение и развитие разнообразных заболеваний у высших организмов зачастую определяется повреждением клеточных мембран данного органа или ткани. Универсальность строения биомембран и механизмов поддержания их структурной целостности, а также регуляции многих их функций обуславливает, в свою очередь, существование и универсальных механизмов повреждения мембран. Вовлекаемые в эти механизмы процессы, как правило, протекают в мембране и до ее повреждения, изменяя на определенной стадии повреждения свою интенсивность или направленность.

Особенный интерес в этом плане представляют процессы, контролирующие физико-химическое состояние мембранных липидов, определяющее эффективность выполнения мембранами своих функций. Одним из таких процессов является свободнорадикальное ПОЛ. Последствия нарушения в регуляции ПОЛ весьма драматичны не только для данной мембраны, но и для клетки в целом. К настоящему времени патогенетическое значение изменений в интенсивности процесса ПОЛ продемонстрировано на нескольких десятках моделей различных заболеваний, а также в целом ряде клинических исследований. Установлено, что вклад нарушений регуляции ПОЛ в общую картину повреждения (заболевания) зависит как от вида патогенного фактора, так и от структурно-функциональных особенностей ткани (органа, системы)—мишени. Одной из наиболее чувствительных тканей является в этом плане нервная ткань. Схема регуляции процесса ПОЛ в клетках ЦНС (рис. 1) в принципе сходна с таковой для других тканей (печень, сердце и т. д.), хотя ПОЛ в

нервной ткани имеет и ряд существенных отличий, рассматриваемых ниже.

В норме инициаторы цепей свободнорадикального ПОЛ— H_2O_2 и O_2^- продуцируются в процессе функционирования ферментных систем субклеточных органелл (митохондрии, эндоплазматический ретикулум, пероксисомы) и цитозоля [1]. В митохондриях продукты одно- и двухэлектронного восстановления O_2 образуются в процессе функционирования ферментов дыхательной цепи (дегидрогеназы), а также работы суперок-

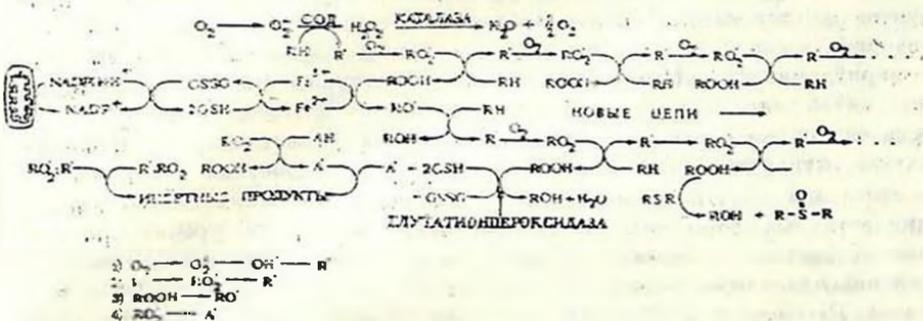


Рис. 1. Схема процесса свободнорадикального ПОЛ в клетке. RH —ненасыщенная ЖК, R —радикал ЖК, RO —алкоксиальный радикал, ROO —перекисный радикал, GSH и $GSSG$ —соответственно восстановленный и окисленный глутатион, AH —антиоксидант. 1—4—соответственно реакции иницирования, продолжения, разветвления и обрыва свободнорадикальных цепей

сиддисмутазы (СОД) в митохондриальной матриксе, МАО в наружной мембране. В пероксисомах H_2O_2 образуется при работе оксидаз (оксидазы D-аминокислот, L- α -гидроксикислот, ацил-КоА, мочевины). Системами, продуцирующими H_2O_2 и O_2^- в мембранах эндоплазматического ретикулума, являются $NADH$ - и $NADPH$ -цитохром с-редуктазы, а также система цитохрома P_{450} соответственно. В цитозоле H_2O_2 и O_2^- генерируют ксантинооксидаза и альдегидоксидаза. H_2O_2 образуется при работе цитозольной СОД [1]. Дыхательная активность в ядрах, имеющих цепи переноса электронов типа микросомной, также сопряжена с образованием O_2^- и H_2O_2 [1]. Активные формы кислорода, в частности O_2^- могут образовываться и в результате автоокисления соединений, имеющих в ЦНС в значительных количествах—адреналина и гемоглобина [2], а также тиолов [3].

Система защиты от повреждающего действия активных форм кислорода и продуктов их взаимодействия с основным субстратом перекисления—полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) включает в себя ряд ферментных систем, локализованных в местах возможного накопления активных интермедиатов, и довольно широкий спектр водо- и жирорастворимых антиоксидантов (АО), а также соединений, проявляющих при определенных условиях АО-активность. К основным ферментам так называемого «антиоксидантного» ряда относятся: каталаза (КТ), пе-

роксидаза (ПД), СОД, глутатионпероксидаза (ГП) и глутатионредуктаза (ГР) (рис. 1).

Клеточными АО являются: α -токоферол (ТФ), аскорбиновая кислота (в высоких концентрациях), тиоловые аминокислоты (цистеин, β , β -диметилцистеин), тиоловые трипептиды (глутатион), феноловые аминокислоты (тирозин), катехоловые аминокислоты (ДОПА), Se (независимо от его простетической роли в ГП), кортикостероиды, дегидроэпиандростерон, эстриол, эстрон, эстрадиол [4]. Активность защиты от токсичных продуктов восстановления кислорода зависит от уровня последнего в ткани, который, в свою очередь, регулируется функционированием системы микроциркуляции [5]. Имеет значение и структурный фактор—ненасыщенные связи жирных кислот (ЖК) расположены в середине мембраны, то есть они отделены от зон генерации активных форм кислорода. В общем случае активность ПОЛ в ткани зависит от содержания субстрата перекисления (ПНЖК), интенсивности функционирования систем генерации активных форм кислорода, напряжения кислорода, уровня прооксидантов (металлы переменной валентности, восстановители), активности «антиоксидантных» ферментов, содержания АО и некоторых других факторов. Рассмотрим особенности факторов, определяющих активность ПОЛ в нервной ткани.

По данным Norton [5], липиды в ЦНС человека составляют в белом и сером веществе головного мозга—54,9 и 32,7% от сухого веса соответственно, в миелине—70,0%. Содержание фосфолипидов (ФЛ) в мозгу составляет 25% от его сухого веса, что в 1,5 раза больше, чем в печени и в 3—4 раза больше, чем в сердце [6]. Значительная часть суммарных ФЛ в нервной ткани представлена их наиболее окисляемыми фракциями: фосфатидилэтаноламином (ФЭА)—38% и фосфатидилсерином (ФС)—14% [5]. Во фракциях ФЭА и ФС более половины жирнокислотных остатков—ненасыщенные с преобладанием полиеновых. Насыщенные ЖК эстерифицируются преимущественно в первом положении глицеридов, а ненасыщенные—во втором. ФЛ серого вещества головного мозга характеризуются более высоким содержанием ПНЖК по сравнению с миелином. Химический анализ липидов головного мозга человека показал, что во фракции глицерофосфатидов серого вещества головного мозга в 3—6 раз больше ПНЖК, особенно арахидоновой и докозагексаеновой, чем в той же фракции миелина [7]. Сравнительное изучение липидного состава 5 областей головного мозга, спинного мозга и седалищного нерва людей показало, что в ЦНС и на периферии ЖК состав отличается [8]. В седалищном нерве было сравнительно мало ПНЖК по сравнению с головным мозгом; спинной мозг занимал промежуточное положение [8]. В ЦНС ПНЖК больше всего в дисках палочек и колбочек сетчатки глаза, где они составляют около 50—60% от всех ЖК, связанных с ФЛ [9]. В нейрональных мембранах максимальное содержание ПНЖК отмечено в синаптических мембранах [10]. Содержание ПНЖК в миелиновых мембранах существенно меньше [11]. Причины различий химического состава липидов этих двух основных типов мембран головного мозга, по-ви-

димому, связаны с различием выполняемых ими функций [10]. Большая ненасыщенность липидов синаптических мембран необходима, по всей вероятности, для быстрого регулирования их основных функций: изменения проницаемости, активности ферментов, сродства рецепторов и т. д. Преобладание в мембранах миелина моноеновых жирнокислотных остатков, очевидно, способствует большей стабилизации этих мембран [10].

Благодаря высокому содержанию ПНЖК, гомогенаты и отдельные субклеточные фракции головного мозга млекопитающих подвергаются быстрому ПОЛ при инкубации в кислородсодержащей атмосфере [12—15]. Установлено, что субстрат перекисления находится в мембранах, а основными факторами, стимулирующими неферментативное ПОЛ, являются аскорбиновая кислота (АК) и Fe, расположенные в цитозоле [16]. Скорость ПОЛ еще более возрастала при инкубации образцов нервной ткани в присутствии прооксидантных систем: АК+Fe²⁺ [16, 17], NADPH+Fe²⁺ или NADH+Fe²⁺ [17], Fe²⁺+ADP+ксантин-ксантинооксидаза [18]. По способности к аскорбатзависимому ПОЛ субклеточные фракции мозга расположились в следующий ряд: микросомы > легкие митохондрии > синаптосомы > легкий миелин > тяжелые митохондрии > ядра > тяжелый миелин; а по окисляемости при NADPH-зависимом ПОЛ в ряд: микросомы > синаптосомы > тяжелые митохондрии; остальные фракции практически не окислялись. Система с ксантинооксидазой в большей степени активировала ПОЛ во фракциях синаптосом, миелина и митохондрий и в меньшей—во фракции микросом [18].

Несмотря на сравнительно небольшой объем, головной мозг млекопитающих потребляет значительную часть получаемого организмом кислорода [19, 20]. Так, мозг человека, составляющий около 2% от общей массы тела, утилизирует 20—25% всего получаемого кислорода. Серое вещество мозга человека (около 0,9% от массы тела) утилизирует 20% всего получаемого кислорода.

Интенсивность потребления кислорода целым мозгом человека, выраженная в мкл O₂/г ткани/мин, равна для целого мозга человека—32—39, собаки—31—59, кошки—33—61, крысы—31—73; для серого вещества мозга человека—45—70, собаки—70—401, кошки—63—100, крысы—69—115 [19, 20]. Другие ткани организма человека потребляют кислород (в тех же единицах) со следующей интенсивностью: печень 19—33, почки—50—60, сердце (в покое)—70—100, скелетные мышцы в покое—1,6—2,4 [19, 20]. Следовательно, головной мозг человека в целом, как и его серое вещество, мало отличаются от других тканей организма по интенсивности потребления кислорода. Однако необходимо учитывать, что основным функциональным элементом НС являются нейроны, которые занимают всего 5% объема целого мозга, а потребляют 25% всего кислорода, поглощенного мозгом. Интенсивность потребления кислорода нейронами коры головного мозга человека составляет 350—450 мкл O₂/г ткани/мин, что значительно превышает значения данного параметра для клеток других тканей [20]. Так, лейкоциты человека потребляют кислород с интенсивностью 9—24 мкл O₂/г ткани/мин, гепатоциты—22—61.

Интенсивность ПОЛ определяется не только содержанием субстрата перекисления и окислителя, но и многими другими факторами; в том числе и концентрацией прооксидантов, основным из которых в ткани млекопитающих является железо [21]. В больших долушариях головного мозга человека содержится, по данным Перри и соавт., 3,9—8,6 мг железа на 100 г свежей ткани или, по данным Смолинской, 16,2 мг на 100 г свежей ткани [22]. Это существенно меньше, чем в основных железосодержащих органах—печени и селезенке, концентрация железа в которых составляет (в мг на 100 г свежей ткани)—10,0—60,8 и 10,5—70,0 соответственно, но примерно столько же, или даже немного больше, чем в других тканях: скелетных мышцах (2—25), сердечной мышце (4—10), поджелудочной железе (4—9), надпочечниках (10,9), кишечнике (13,3), почках (3—30), легких (7—30) [22]. Различные отделы головного мозга человека по содержанию железа можно расположить в следующий ряд: бледный шар, черное вещество, красное ядро, серое вещество > белое вещество, зубчатое ядро, стволые ганглии > продолговатый мозг [22]. В отделах, составивших первую группу ряда, уровень железа был в пределах 18—21 мг на 100 г свежей ткани [22].

Роль АК в отношении ПОЛ, по-видимому, двойственна. В низких концентрациях АК выступает как прооксидант—стимулирует образование $\text{OH}\cdot$ из H_2O_2 с восстановлением металлов, а в высоких—как АО, реагируя с O_2^- и $\text{O}\cdot$. Известно, что АК активизирует неферментативное ПОЛ в субклеточных фракциях и, возможно, регулирует уровень ионов металлов, взаимодействующих с перекисями [16]. Вместе с тем, показано, что АК защищает мозг от повреждающего действия ПОЛ [23]. Концентрации АК в сером и белом веществе ЦНС высоки. Так, в головном мозгу крысы содержится 200—300 мкг АК/г ткани [24]. Концентрация АК в ГМ большинства других млекопитающих приблизительно такая же. Если предположить, что АК равномерно распределена по всему объему головного мозга, то концентрация АК в головном мозгу млекопитающих составит около 1—2 мМ [24]. В этих условиях АК ингибирует ПОЛ в гомогенатах головного мозга и выделенных из него субклеточных фракциях [25]. Хореондное сплетение имеет специальную систему транспорта, обеспечивающую более высокие концентрации АК в синовиальной жидкости (в 10 раз) по сравнению с плазмой крови [26]. Клетки нервной ткани имеют вторую систему, еще более концентрирующую АК внутри них [26]. Если исходить из данных, полученных в экспериментах *in vitro*, то при нормальном уровне Fe в синовиальной жидкости АК должна проявлять свойства АО.

Как и в других тканях, в ЦНС имеются системы, предупреждающие чрезмерное, превышающее функционально необходимое накопление свободных радикалов [27—35]. По активности каталазы различные отделы головного мозга людей в возрасте 22—30 лет можно расположить в следующий ряд: скорлупа > черное вещество, кора затылочной области, мозжечок, червь > бледный шар, таламус, красное ядро > гипоталамус, хвостатое ядро, лобная кора, кора теменной области [28]. Основные КТ-со-

держатся органеллы—пероксисомы неодинаково распределены по клеточным элементам нервной ткани [29]. Значительное количество их обнаружено в нейронах симпатических ганглиев, реже они встречаются в клетках черного вещества и ганглиев дорзальных корешков спинного мозга. Единичные пероксисомы обнаружены в нейронах коры и мозжечка, причем в клетках глии во всех отделах мозга этих образований значительно больше, чем в нейронах [29].

По активности ПД различные области головного мозга человека составили следующий ряд: черное вещество > мозжечок, червь, скорлупа > затылочная кора, бледный шар, красное ядро > хвостатое ядро, гипоталамус, таламус > лобная кора, кора теменной области [28]. Общее содержание Cu , Zn -зависимой СОД в организме человека оценивается приблизительно в 3900 мг [30]. В сером веществе гиппокампа человека содержится около 135 мг/кг сырого веса Cu , Zn -СОД и 55 мг/кг сырого веса Mn -СОД. Это в 3,5 и в 6,5 раз соответственно меньше, чем в печени. В 1 л СМЖ, как и в сыворотке крови, около 0,2—0,3 мг Cu , Zn -зависимой СОД [30].

Сравнительное изучение активности ГП в головном мозгу различных животных (крыс, мышей, кроликов, морских свинок, собак, быков, золотых рыбок) показало, что она не высока—около 10 нмоль окисленного глутатиона/мин/мг белка и даже меньше [27]. По сравнению с печенью активность ГП в гомогенатах мозга быка и мембранных фракциях (митохондрии, микросомы) в 3 (микросомы) и в 15 раз (гомогенаты, митохондрии) меньше [27]. В головном мозгу крыс активность ГП в 7 раз ниже, чем в сердце и примерно в 3,5 раза ниже, чем в печени и селезенке [31]. Для других видов животных разница была примерно такой же. Обнаруженного уровня активности ГП в мозгу явно недостаточно для защиты от токсического действия образующейся в процессе метаболизма H_2O_2 ; предполагается, что должен существовать какой-то другой механизм защиты [27].

Сравнительное изучение содержания компонентов антиоксидантного ряда в спинном мозгу и периферической нервной системе—седалищном нерве собак—показало, что в спинном мозгу активность СОД в 2—2,5 раза выше, чем в нерве, в 1,5—2 раза выше в нем и содержание глутатионтрансферазы, в то время как активность КТ и ГП, а также уровень АК примерно одинаковы [32].

Кроме активности «антиоксидантных» ферментов, интенсивность ПОЛ в ЦНС зависит также от содержания в ней ТФ—основного естественного ингибитора процесса липопереокисления в организме животных и человека [33]. По содержанию ТФ головной мозг находится в втором месте после надпочечников, лейкоцитов и печени [34]. Наибольшее содержание ТФ отмечено в функционально высокоактивных областях головного мозга: обонятельных луковицах, гипофизе, ядрах диэнцефальной области, мозжечке, коре больших полушарий [35].

По суммарной антиокислительной активности свободных липидов Журавлев [4] все ткани человека разделяет на 3 группы: I—с высокой

активностью (кора мозга, мозжечок, эпифиз, зрительный бугор, спинной мозг): II—со средними значениями активности (селезенка, почки, сердце, печень, желудок, щитовидная железа, простата); III—с низкой активностью (подкожный жир, мышцы, вилочковая железа, поджелудочная железа). Итак, с одной стороны в ЦНС млекопитающих есть все условия для протекания процесса ПОЛ на одном из самых высоких для организма уровней, с другой стороны, АО—система в ЦНС, несмотря на дефицит ее некоторых компонентов, обладает достаточной активностью, чтобы препятствовать увеличению интенсивности процесса перекисления выше определенного уровня.

Первым свидетельством протекания в ЦНС *in vivo* реакций ПОЛ явились гранулы липофусцина (ЛФ), обнаруженные в нервной ткани млекопитающих [36]. Было установлено, что ПНЖК в процессе своего автоокисления образуют ряд очень реакционноспособных соединений, которые могут взаимодействовать с различными клеточными компонентами. Одним из продуктов такого взаимодействия является ЛФ, аккумулирующийся в НС в основном в митохондриях [36]. С возрастом содержание ЛФ в различных отделах головного мозга млекопитающих увеличивается [36]. ЛФ может иметь различную структуру, в зависимости от того, в каких клетках он образуется: в глиальных или в нейронах. ЛФ обладает характерной флуоресценцией с максимумом в области 435 нм, соответствующей флуоресценции оснований Шиффа, и максимумом спектра возбуждения около 345—350 нм [37]. Детально процесс образования ЛФ пока не изучен, однако известно, что он имеет липидную природу, содержит ФЛ и холестерин, богат насыщенными ЖК и спиртами. Одной из реакций, участвующих в образовании ЛФ, по всей вероятности, является взаимодействие малонового диальдегида с аминокислотами белков и липидов. Участие белков в образовании ЛФ объясняют наличие у него иногда эстеразной активности. Показано, что ЛФ, выделенный из мозга людей, представляет собой липидный полимер с величиной M_r 6—7 кД, в котором встречаются эфирные связи между липидами и аминокислотами [38].

Кроме ЛФ в гомогенатах головного мозга лабораторных животных и полученных из них субклеточных фракциях были обнаружены и другие продукты ПОЛ: ТБКП [17, 39] и перекиси липидов [40]. Сравнительный анализ показал, что по уровню ТБКП ткани кролика можно расположить в ряд: мозг, селезенка > почки, легкие, сердце > кровь, печень > мышцы [39]. При исследовании активности ПОЛ в различных отделах головного мозга человека было выявлено, что наиболее высокого уровня концентрация малонового диальдегида достигает в черве мозжечка, немного ниже в таламусе, коре, черном веществе, хвостом ядра, бледном ядре, скорлупе и гипоталамусе (во всех вышеперечисленных отделах уровень малонового диальдегида был примерно одинаков) и минимально—в эпифизе [15].

Следует отметить, что судить об интенсивности ПОЛ в ткани по уровню одного из продуктов данного процесса нельзя, поскольку ПОЛ зависит, как уж упоминалось, от многих факторов, и поскольку в тканях

протекают процессы, в ходе которых образуются интермедиа́ты или конечные продукты ПОЛ, например, в ходе метаболизма катехоламинов. К тому же характер ряда тканей, расположенных по уровню в них ПОЛ, оцененному по концентрации одного из продуктов перекисления, зависит от способа приведения этой концентрации—к 1 г липидов, или к 1 г ткани и т. п. [40]. Тем не менее, несомненно, что в организме млекопитающих активность ПОЛ в ЦНС находится на одном из самых высоких уровней. Возможно, что реакции свободнорадикального ПОЛ в определенной степени обеспечивают выполнение нейрональными мембранами их специфических функций: возбудимости, способности генерировать потенциал действия, проводить возбуждение и т. д., которые тесно связаны с резкими изменениями проницаемости мембран нейронов, активности мембраносвязанных ферментов и аффинности рецепторов. В последние годы большое внимание уделяется способности реакций и продуктов ПОЛ регулировать функциональную активность различных мембран. Имеются свидетельства участия реакций свободнорадикального ПОЛ в механизмах, обеспечивающих передачу информации по нервному волокну [41]. В частности, показана зависимость состояния системы регуляции ПОЛ в ритмически раздражаемом изолированном нерве от частоты стимуляции [41]. Возможно, свободнорадикальные процессы, протекающие в липидах возбудимых мембран, участвуют в регуляции их проницаемости для Na^+ и Ca^{2+} .

Исследования на моделях ряда важнейших заболеваний и патологических состояний ЦНС, таких как ишемия и травма головного мозга, травма спинного мозга, эпилепсия, вирусная демиелинизация, центральные параличи, а также на моделях поражения ЦНС при стрессе, ожоговой болезни, отравлениях талием, кобальтом, никелем и оксидами марганца, показали, что возникновение и развитие в ЦНС патологического процесса сопровождается существенными нарушениями регуляции в нервной ткани процесса ПОЛ (табл. 1), приводящими к некомпенсированной активации ПОЛ, что выражалось накоплением продуктов данного процесса в нервной ткани, в крови и СМЖ. Кроме увеличения содержания в ЦНС собственно продуктов ПОЛ развитие патологических состояний сопровождалось изменениями и со стороны других показателей липидного обмена, ряд из которых также свидетельствовал о нарушениях регуляции процесса ПОЛ. В частности, наблюдались изменения спектра ФЛ: уменьшение доли легкоокисляемых фракций—ФЭА и ФС, уменьшение содержания в ФЛ ПНЖК, главным образом арахидоновой и докозагексаеновой без изменения содержания пальмитиновой и олеиновой, отмечалось также уменьшение содержания холестерина и АК [36].

Результаты исследований, выполненных на моделях патологии ЦНС, послужили основанием для изучения состояния процесса ПОЛ у больных психо-неврологических клиник. В итоге были обнаружены нарушения со стороны регуляции ПОЛ у больных шизофренией, эпилепсией, рассеянным склерозом, у больных с болезнями Альцгеймера, Паркинсона, Боттена-Штейнерта-Куршмана, а также у больных с центральными

Таблица 1

Результаты исследования состояния процесса ПОЛ при моделировании
у животных заболеваний ЦНС

Моделируемое заболевание (поражение)	Вид животного	Исследуемая ткань	Тип продуктов ПОЛ	Обнаруженный эффект	АО-система	Обнаруженный эффект	Литература	
Ишемия ГМ	крыса	ГМ	ПЛ	+	КТ, СОД, ГП, ГР	0	[42]	
	" "	ГМ, кровь	ТБКП	+				[43]
	" "	ГМ				КТ, ГП		[44]
Травма ГМ	" "	ГМ			GSH, GSSG	- , 0	[14]	
	кролик	ГМ	ТБКП	+			[45]	
Эпилепсия (очаговая)	крыса	ГМ	ДК, ТБКП, ОШ	+			[46]	
Эпилепсия (генерализованная)	" "	кровь	ДК, ОШ	+	СОД, ГП, ГР, ТФ	0	[46]	
	" "	ГМ	ДК, ТБКП, ОШ	+		СОД, ГП, ГР	- , - , 0	[46, 47]
	" "	кроль	ДК, ОШ	+				[46, 48]
Энцефаломелит (вирусный)	" "	СМЖ	ОШ	+			[46]	
	мышь	ГМ	ДК, ОШ	+	СОД	-	[49]	
Энцефаломелит (аллергический)	морская свинья	ГМ, кровь	ДК, ТБКП	+	СОД, ГП	-	[50]	
	крыса	кровь	ТБКП	+			[51]	
Центральный паралич	" "	ГМ	ОШ	+	СОД, ТФ	-	[52]	
Стресс	" "	ГМ	ТБКП	+			[53]	
Ожоговая болезнь	" "	ГМ	ТБКП	+			[54]	
Отравление Тl, Со, Ni	" "	ГМ	ТБКП	-			[55]	
Отравление Mn	" "	ГМ	ТБКП	-			[55]	

Примечание. Здесь и в табл. 2: ГМ—головной мозг, ПЛ—перекиси липидов, ДК—диеновые конъюгаты, ОШ—основания Шиффа. «+», «-» и «0»—соответственно увеличение, уменьшение и отсутствие изменения данного (ых) параметра (ов). В скобках: 1-я ссылка относится к продуктам ПОЛ, 2-я к АО-системе.

параличами и некоторыми другими формами патологии ЦНС (табл. 2). В этих работах, в отличие от экспериментов, проведенных на лабораторных животных (табл. 1), основным объектом исследования служили кровь и СМЖ, а также в меньшей степени участки нервной ткани, взятой *post mortem*. Изменения, обнаруженные со стороны компонентов системы регуляции ПОЛ, свидетельствовали о некомпенсированной активации этого процесса (табл. 2). В ряде случаев, как и при моделировании заболеваний ЦНС, увеличение уровня продуктов ПОЛ в тканях сопровождалось уменьшением в них уровня ФЛ, а в последних снижением доли ФЭА и увеличением доли лизо-ФХ [69].

Таблица 2

Нарушения регуляции процесса ПОЛ при заболеваниях ЦНС

Заболевание	Исследуемая ткань	Тип продуктов ПОЛ	Обнаруженный эффект	АО-система	Обнаруженный эффект	Литература
Шизофрения	ГМ кровь	ЛФ ПЛ	+	ПД СОД	+	[57, 58] [59, 60]
Эпилепсия	кровь	ДК, ОШ	+	СОД, ГП, ГР, ТФ	—, —, 0, 0	[61, 48]
	СМЖ	ТБКП, ХЛ	+	СОД	—	[62]
Рассеянный склероз	СМЖ	ДК	+	АОА	—	[63]
Болезнь Альцгеймера	ГМ	ЛФ	+	ГП	—	[64, 65] [66]
Болезнь Паркинсона	ГМ	ЛФ	+	КТ, ПД	—	[66, 28]
Болезнь Боткина-Штейнхейта-Куршмана	ГМ	ЛФ	+	ГП	—	[66]
Центральный паралич	кровь	ЛФ	+	ГП	—	[66]
Инфекция	кровь	ТБКП	+	ТФ	—	[68]
	СМЖ	ТБКП	+			[69]

Примечание. ХЛ—интенсивность хемилюминисценции. АОА—суммарная антиокислительная активность. Остальные обозначения см. в тексте и на табл. 1.

В принципе некомпенсированная активация ПОЛ может развиваться в случае интенсифицирования реакций инициирования свободнорадикальных цепей при неизменной, сниженной или недостаточно увеличенной для новой ситуации активности АО-системы, а также в случае недостаточности АО-системы при нормальном уровне инициирования ПОЛ. Рассмотрим причины дисбаланса в системе регуляции ПОЛ при наиболее изученных с этой стороны из вышеперечисленных заболеваний и повреждений ЦНС.

В основе механизма, по которому при церебральной ишемии расстраивается регуляция ПОЛ, лежат, по-видимому, нарушения в электрон-транспортующей цепи митохондрий, точнее нарушения процесса окислительного фосфорилирования. Это может иметь два важных, с точки зрения ПОЛ, следствия (рис. 2).

1. Уменьшение при ишемии уровня в клетке макроэргов, в частности АТФ, сопровождается соответствующим возрастанием содержания з

ней АМР. Вследствие метаболизма последнего до аденозина, инозина и гипоксантина возможна перегрузка клетки гипоксантином [42, 70]. В нормальных условиях гипоксантин метаболизирует с помощью ксантиндегидрогеназы в ксантин или мочевину. Однако при ишемии возможен частичный Ca^{2+} -зависимый протеслиз ксантиндегидрогеназы, в результате чего фермент переходит в другую форму—ксантиноксидазу [71]. Ксантиноксидаза, используя молекулярный кислород как акцептор электронов, способна катализировать образование O_2^- и H_2O_2 . В итоге происходит накопление в клетке инициаторов свободнорадикального ПОЛ в количествах, превышающих детоксицирующие возможности клеточной АО-системы. Вероятность такого пути активации ПОЛ при ишемии подтверждается способностью блокатора ксантиноксидазы—аллопуринола защищать ишемизированную ткань от повреждений [72].

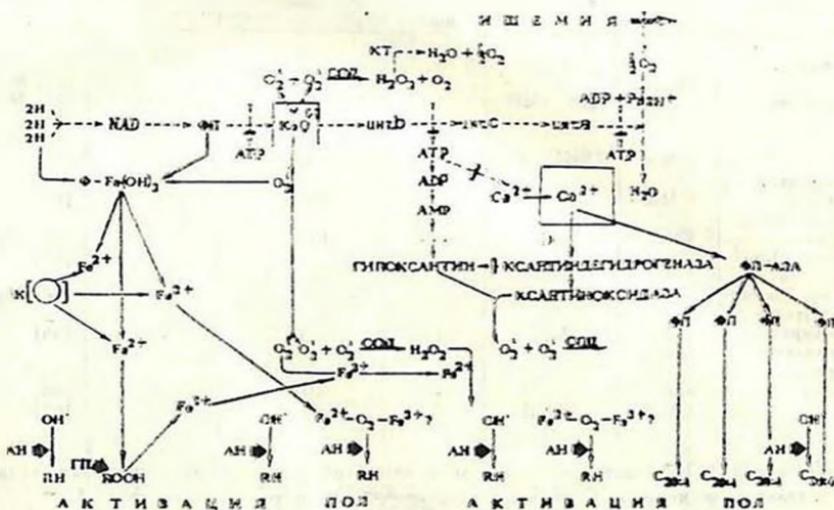


Рис. 2. Схема первичных нарушений регуляции ПОЛ в клетке при ишемии. Ф-Fe (OH)₃—комплекс железа с ферритином, К[O] — комплексон, кс — ксантин, ФЛ-аза — фосфолипаза, С_{20:4} — арахидоновая кислота, АН — антиоксидант. Остальные обозначения см. в тексте и на рис. 1

2. В обычных условиях в митохондриях образуются небольшие количества O_2^- и H_2O_2 , в частности за счет автоокисления коэнзима Q. Во время транспорта электронов КоQ обычно находится в семихионном свободнорадикальном состоянии. В норме это контролируется тесным взаимодействием КоQ с соседними переносчиками. При снижении поступления в клетку O_2 переносчики диссоциируют, и состояние КоQ уже не контролируется, вследствие чего КоQ подвергается ускоренному автоокислению. Так как этот фермент жирорастворим, то он расположен внутри липидной гидрофобной области внутренней мембраны митохондрии, то есть в зоне, где находится большое количество ПНЖК ФЛ, спо-

способных взаимодействовать с радикалами КоQ. В результате этого взаимодействия ПНЖК окисляются по свободнорадикальному механизму [56].

Кислорода для поддержания автоокисления КоQ в гидрофобной области мембран достаточно по трем причинам: во-первых, как правило, при ишемии с помощью коллатералей обеспечивается снабжение мозговой ткани O_2 на 20—30% от нормы; во-вторых, O_2 в 7 раз более растворим в неполярной области липидов, чем в H_2O [73]; в-третьих, во время гипоксии переносчики цепи разобщены и восстановления кислорода до H_2O не происходит. Эта гипотеза подкрепляется данными, показавшими, что блокада дыхательной цепи антимицином А сопровождается резким увеличением образования H_2O_2 [74]. По-видимому, вследствие взаимодействия КоQ непосредственно с O_2 образуется O_2^- , который в результате реакции дисмутации, катализируемой митохондриальной СОД, восстанавливается до H_2O_2 (рис. 2). Следует отметить, что сохранение уровня кислорода в ткани головного мозга на уровне 20—30% от нормы достаточно для поддержания реакций в цикле трикарбоновых кислот, производящем необходимое количество восстановленных эквивалентов, в свою очередь поддерживающих реакции автоокисления КоQ. Показано [56], что свободнорадикальные реакции идут достаточно интенсивно в липосомах, находящихся в атмосфере с 5% кислорода.

В отличие от гипотез, предполагавших, что нарушения регуляции ПОЛ происходят во время ишемии нервной ткани, ряд авторов [14] считает, что дисбаланс в системе регуляции ПОЛ возникает в период после гипоксии или ишемии, на стадии реперфузии. На этой стадии кислород, вновь поступающий в клетку, медленно восстанавливается на цитохромоксидазе из-за недостатка в митохондриях АDP. Поэтому скорость реакции, катализируемой ксантинооксидазой и скорость автоокисления КоQ могут резко возрастать, приводя к стремительному накоплению инициаторов ПОЛ. Следует отметить, что полученные данные свидетельствуют о том, что O_2^- и H_2O_2 вряд ли непосредственно участвуют в иницировании свободнорадикальных цепей в липидах [70]. По всей вероятности, необходимо их предварительное взаимодействие с металлами переменной валентности, в первую очередь с железом, для образования более реакционноспособных соединений. Более того, в последнее время получила распространение и экспериментальное подтверждение точка зрения о том, что выход из клеточного депо железа, находившегося там в виде Fe^{3+} , в свободное— Fe^{2+} состояние является критическим фактором, приводящим к повреждению ткани при ее ишемии, поскольку инициатором ПОЛ является комплекс $Fe^{2+} \cdot O_2 \cdot Fe^{3+}$ [70]. Железо, депонированное клеткой, находится в основном в виде комплекса $Fe(OH)_3$ с ферритином (рис. 2). Для высвобождения железа из этого комплекса оно должно восстановиться до Fe^{2+} . Таким восстановителем может быть O_2^- ($Fe^{3+} + O_2^- \rightarrow Fe^{2+} + O_2$) и другие клеточные восстановители, например, флавины [70]. O_2^- и восстановленные переносчики, накопленные в

клетке при ее ишемии, высвобождают из ферритина Fe^{2+} , которое при реперфузии ткани взаимодействует с активными формами кислорода, образуя реакционноспособный комплекс $Fe^{2+}-O_2-Fe^{3+}$, в результате чего развивается некомпенсированная активация ПОЛ, приводящая к характерному повреждению нервной ткани. Возможно, что определенный вклад в нарушения регуляции ПОЛ при ишемии вносит обнаруженная некоторыми авторами [14, 44] недостаточность отдельных компонентов АО-системы (восстановленного глутатиона, КТ и ГП), хотя данные на этот счет противоречивы (табл. 1).

Основными начальными причинами активации ПОЛ при травме нервной ткани, по-видимому, являются выход плазмы и форменных элементов крови из сосудистого русла в поврежденную ткань с последующим высвобождением прооксидантов—Fe и Cu и нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях нервных клеток вследствие развивающейся гипоксии, приводящие к активации иницирования цепей ПОЛ по вышерассмотренным причинам (рис. 2).

Некомпенсированная активация ПОЛ при эпилептогенезе имеет в общем случае, по-видимому, вторичный характер, поскольку постепенное увеличение у крыс предрасположенности к возникновению генерализованных судорог в ответ на ежедневное введение подпороговых доз конвульсанта не сопровождалось какими-либо существенными изменениями со стороны компонентов системы регуляции ПОЛ [75]. Об этом же свидетельствует тот факт, что предварительное введение антиоксидантов, предупреждая активацию ПОЛ, наблюдающуюся в ответ на воздействие конвульсанта, и ослабляя в значительной степени развивающуюся эпилептическую активность, не предупреждало и не подавляло ее полностью [46]. По всей вероятности, при эпилептогенезе происходит активация иницирования свободнорадикальных реакций вследствие наблюдающихся [76] нарушений энергетического метаболизма и нарушения компартментализации внутриклеточного железа. В частности, имеются данные, свидетельствующие об отложении Fe в головном мозгу больных с посттравматической формой эпилепсии [77]. Дисбаланс в системе регуляции ПОЛ, вызванный активацией реакций иницирования, усугубляется развивающейся со временем функциональной недостаточностью АО-системы. Проведенные исследования показали, что, если при остром развитии у крыс генерализованных судорог активность в головном мозгу ферментов СОД, ГП и ГР не изменяется [47], то у больных с генерализованными формами эпилепсии, длительно страдающими данным заболеванием, наблюдается уменьшение в крови активности СОД и ГП [48].

Для объяснения дисбаланса в системе регуляции ПОЛ при болезни Паркинсона можно выделить две причины [28]: 1) автоокисление накапливающегося в черном веществе и голубом пятне при паркинсонизме 6-гидроксидопамина, в результате чего в этих областях возрастает уровень H_2O_2 ; 2) существенное уменьшение в черном веществе головного мозга больных активности КТ и ПД. Очевидно, что вторая причина

способствует реализации первой. Важность накопления 6-гидроксидопамина для развития паркинсонического синдрома обоснована опытами по введению этого соединения собакам, у животных при этом появлялся характерный симптомокомплекс: гиперкинезы, ригидность и тремор [78]. Существенное значение КТ и ПД следует из способности этих ферментов ослаблять токсическое действие 6-гидроксидопамина на срезы головного мозга и синапсомы, а также из усиления токсического действия 6-гидроксидопамина ингибитором КТ—3-амино-1Н-1,2,4-триазолом [79, 80].

Нарушения регуляции ПОЛ, обнаруженные у больных с рассеянным склерозом и болезнью Боттена, возможно, связаны с генетически обусловленным снижением активности ГП [65, 67].

Активация ПОЛ при стрессорном поражении ЦНС, по всей вероятности, связана с выходом катехоламинов в кровь, накоплением их в органах-мишенях, активацией их метаболизма [81]. Предотвращение выброса катехоламинов из тканей с помощью введения γ -оксимасляной кислоты предупреждало и активацию ПОЛ [81]. Предполагается, что усиление ПОЛ при избытке катехоламинов и активации их метаболизма происходит по двум причинам: во-первых, окисление избыточного адреналина в адренохром протекает через образование семихинона адреналина, способного отдавать электрон кислороду, приводя к появлению O_2^- . Во-вторых, образование активных форм кислорода возможно в результате активации ферментов, участвующих в метаболизме биогенных аминов—дофамин- β -гидроксилазы и МАО. В реакциях с участием первого фермента образуется O_2^- [82], с участием второго— H_2O_2 [83].

Существенное значение для развития некомпенсированной активации ПОЛ в нервной ткани при ишемии, травме, эпилептической активности, стрессорном повреждении ЦНС и ряде других форм ее патологии имеют, по всей вероятности, нарушения гомеостаза внутринейронального Ca^{2+} (рис. 2). Накопление Ca^{2+} в цитозоле вследствие его избыточного поступления извне или выхода из внутриклеточных депо, в частности при деэнергизации митохондрий, приводит к активации эндогенных фосфолипаз типа А. В результате в нервных клетках накапливаются СЖК, в том числе и ПНЖК, а также лизо-формы ФЛ. Резкое увеличение уровня СЖК в ЦНС было обнаружено, например, при ишемии головного мозга [14], развитии эпилептической активности [84] и гипогликемии [85]. ПНЖК, находящиеся в свободном состоянии, окисляются с существенно большей скоростью, чем эстерифицированные [86]. Накопление в мембранах лизоформ ФЛ приводит к уменьшению микровязкости липидного бислоя [87], и следовательно, к увеличению доступности ПНЖК для инициаторов ПОЛ и прооксидантов. Отсюда можно полагать, что одной из причин, приводящих к интенсификации ПОЛ при патологии ЦНС, является активация эндогенных фосфолипаз, происходящая вследствие нарушения гомеостаза внутриклеточного кальция. Важным обстоятельством является существование тесной прямой взаимосвязи между процессами перекисного окисления и фосфолипазного гид-

ролиза липидов в нервной ткани [46, 84]. В силу этого значительно быстрее достигается необратимость нарушений клеточного метаболизма при выходе из-под контроля одного из указанных процессов.

Некомпенсированная активация ПОЛ в нервной ткани (рис. 3) либо вследствие прямого взаимодействия продуктов ПОЛ с мембрано-связанными ферментами и рецепторами, либо вследствие изменения свойств липидной матрицы (образования гидрофильных пор и каналов, изменения микроокружения мембранных белков, содержания липидов-эффекторов, сегрегации липидов, их перераспределения в плоскости мембраны, или между наружным и внутренним монослоями и т. п.) приводит к

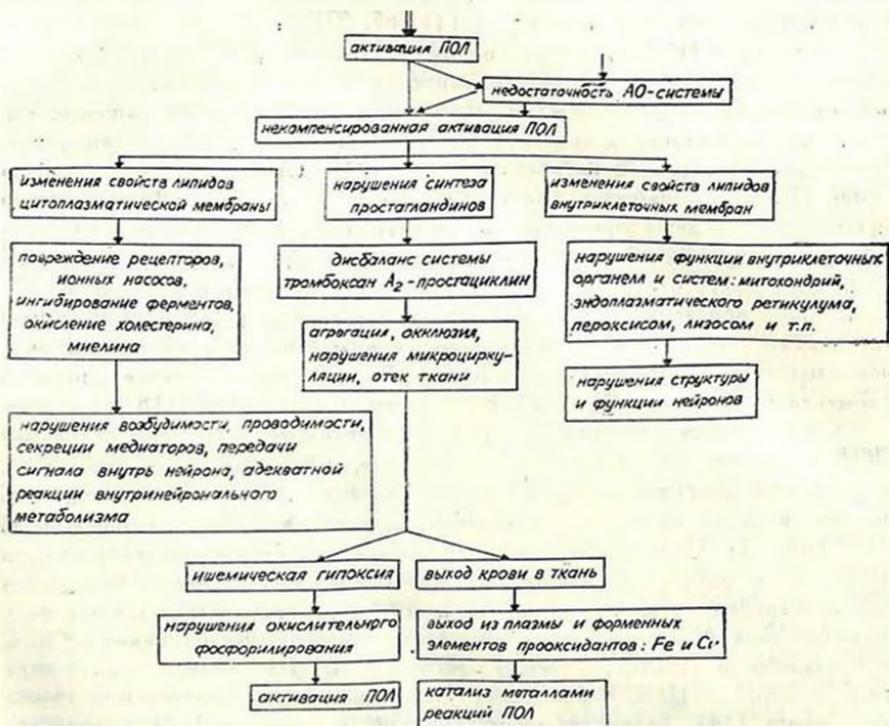


Рис. 3. Схема повреждения нервной ткани при некомпенсированной активации в ней процесса ПОЛ

нарушению проницаемости мембран, работы насосов, ферментов и рецепторов, к изменению механической и электрической прочности мембраны, ее способности к контакту и взаимодействию с другими мембранами, т. е. ее способности к функциональной активности мембраны в целом [10, 21, 88—91]. На уровне клетки, в зависимости от типа мембраны, что выразится в нарушении процесса рецепции, возбудимости, секреции (цитоплазматические), в поражении систем синтеза белков, детоксикации кле-

точных ядов (эндоплазматического ретикулума), в ингибировании ферментов гликолиза, трикарбонового цикла, в разобщении окислительного фосфорилирования (митохондриальные), в выходе в цитозоль гидролитических ферментов (лизосомальные) и т. д. В конечном итоге последствия некомпенсированной активации ПОЛ могут быть весьма драматичны не только для данной мембраны, но и для клетки в целом.

Первичные нарушения в системе регуляции ПОЛ индуцируют вторичные, к которым относятся сдвиги в протекании свободнорадикальных стадий синтеза простагландинов (рис. 3). Липопероксиды ингибируют образование эндотелиального простагландина—ПГ₁₂ [56] и индуцируют образование продуктов окисления холестерина, являющихся ангиотоксинами, кроме того липопероксиды и ОН· стимулируют синтез тромбоксана А₂ [56]. Действие тромбоксана А₂ на фоне ингибирования синтеза ПГ₁₂ приводит к адгезии и агрегации тромбоцитов, к постоянной вазоконстрикции и окклюзии микроциркуляторного русла. Действие на синтез простагландинов продуктов ПОЛ усугубляется активацией эндогенных фосфолипаз, взаимосвязанной, как уже упоминалось, с активацией ПОЛ. В результате фосфолипазного гидролиза в нервной ткани резко возрастает уровень СЖК, причем в первую очередь арахидоновой кислоты. Увеличение содержания предшественника простагландинов стимулирует их синтез, активация же, в частности синтеза ПГ₂, в свою очередь приводит к спазму сосудов [56]. Описанные нарушения функционирования сосудов относятся в основном к системе микроциркуляции. Кроме спазма и окклюзии, они проявляются отеком нервной ткани (возможно, вследствие накопления СЖК [92]). Очень важно, что, последствия нарушения микроциркуляции могут быть весьма значительны и даже определять необратимость повреждения нервной ткани.

Значительный интерес для понимания роли нарушений регуляции ПОЛ в патогенезе заболеваний и поражений ЦНС представляют данные, полученные при исследовании токсического действия на ЦНС марганца. При отравлениях Мп, попадающим в организм человека, как правило, в виде его оксидов МпО, МпО₄, Мп₂О₃ и МпО₂, в зависимости от длительности токсического воздействия наблюдаются 2 фазы или стадии отравления [55]. В 1-ую, раннюю фазу, продолжающуюся около 1 месяца, у больных развивается симптоматика, которая напоминает шизофрению (психомоторное возбуждение, галлюцинации и т. п.). При продолжающейся интоксикации эта стадия переходит во 2-ую фазу, проявляющуюся симптомами, характерными для экстрапиримидных расстройств, в частности для болезни Паркинсона. Развитие и фазность изменений психоневрологических симптомов при отравлениях Мп связывают с нарушениями метаболизма в головном мозгу катехоламинов. При длительной интоксикации это выражается потерей катехоламинов. При длительной интоксикации это выражается потерей черным веществом меланиновых пигментов, уменьшением содержания в хвостатых ядрах допамина, а также уменьшением содержания в гипоталамусе норадреналина [55]. Исследование зависимости изменений метаболизма катехоламинов от стадии интоксикации дало не всегда сопоставимые, нередко противоречивые резуль-

таты, хотя показано, что в стриатуме крыс в 1-ую фазу отравления Мп увеличивается активность тирозингидроксилазы, а также содержание допамина, норадреналина и ряда метаболитов моноаминов [55]. Во 2-ую фазу величина этих параметров, напротив, была значительно ниже уровня, характерного для нормы [55]. Стимуляцию и подавление метаболизма моноаминов объясняют способностью Мп проявлять как анти-, так и прооксидантные свойства, в двух (Mn^{2+})- и в трех (Mn^{3+})-валентной форме соответственно [55]. Предполагается, что 1-ая фаза интоксикации связана с накоплением в отделах головного мозга Mn^{2+} , что приводит к ингибированию в них ПОЛ, в частности, за счет детоксикации активных форм кислорода O_2^- и H_2O_2 [55]. При этом, кроме изменения свойств липидной матрицы нейрональных мембран, что сказывается на функционировании ферментов и рецепторов, происходит ингибирование ферментов, активируемых свободными радикалами, в том числе таких ключевых, как гуанилатциклаза [55]. В результате нарушается синтез медиаторов, реализация и модуляция их действия, нарушается регуляция дофамин- и холинергических механизмов в базальных ядрах. 2-ая фаза Мп-интоксикации развивается, по-видимому, вследствие накопления в головном мозгу ионов Мп более высокой валентности, например Mn^{3+} , которые могут катализировать автоокисление катехоламинов с генерацией активных форм кислорода, ингибирующих ряд важнейших ферментов синтеза нейромедиаторов, в частности допамин- β -гидроксилазу [55].

Патогенетическую значимость нарушений регуляции ПОЛ в ЦНС можно выяснить, определяя степень влияния предупреждения или коррекции этих нарушений, на развитие исследуемого патологического процесса. Поскольку нарушения регуляции ПОЛ, как правило, проявлялись в виде некомпенсированной активации этого процесса (табл. 1 и 2), были предприняты попытки устранить дисбаланс в системе регуляции ПОЛ с помощью введения в организм животного или человека АО или препаратов, увеличивающих активность АО-системы. При этом наиболее часто использовали препараты основного АО организма млекопитающих—витамина Е, иногда в комбинации с другими соединениями.

ТФ относится к соединениям фенольного типа и проявляет АО-свойства благодаря подвижности протона гидроксильной группы хромового ядра [93]. В результате взаимодействия молекул ТФ с перекисными радикалами уменьшается их концентрация, происходит обрыв цепей в реакциях продолжения ПОЛ. Кроме того, ТФ ингибирует реакции иницирования, детоксицирует активные формы кислорода, и стабилизирует мембрану [93]. Предполагается, что АО-действие ТФ связано и с защитой Se, входящего в состав белков, от окисления [93]. Наконец, ТФ образует в мембранах комплексы с СЖК, что предотвращает повреждающее действие СЖК на мембраны [89].

Использованию ТФ в экспериментальной и клинической невропатологии способствовали эксперименты, показавшие, что содержание животных на ТФ-дефицитной диете, вызывает увеличение уровня в головном

мозгу продуктов ПОЛ [39] и целый комплекс психо-неврологических нарушений [94], которые значительно ослаблялись или исчезали при увеличении в организме уровня ТФ [95]. Протективное действие ТФ было показано при моделировании ишемии головного мозга [43], эпилептической активности [46], аллергического энцефаломиелимита [50], ряда поражений ЦНС [53, 81]. Защитное действие, аналогично ТФ, оказывали и другие АО: ионол [45, 46, 81], кортикостероид — метилпреднизалон [56], некоторые барбитураты [13, 56]. Оно проявлялось в ослаблении или даже в полном исчезновении клинических проявлений патологического процесса в ЦНС, в нормализации морфологических, физиологических и биохимических показателей. Наличие и выраженность защитного действия АО зависели от точности подбора дозы. Передозировка, например, ТФ приводила к отрицательным последствиям, в том числе и к уменьшению продолжительности жизни животных [96].

К настоящему моменту выраженный положительный терапевтический эффект соединений АО-ряда: ТФ, АК, липовой кислоты, препарата Эссенциале и других, наблюдали при лечении ишемической болезни мозга [97], эпилепсии [62, 98], шизофрении [99], инфекционно-токсических поражениях ЦНС [69]. Следует отметить, что ряд эффективных нейротропных средств обладает АО-действием [13, 56], что, возможно, в определенной степени определяет их фармакологическую активность.

Исходя из представлений, сформированных в современной мембранологии, можно прийти к выводу о том, что механизм повреждения клеток разных тканей, в том числе и нервной, включает в себя два типа стадий или этапов: 1) специфические, определяемые видом повреждающего агента или фактора, а также структурно-функциональными особенностями пораженного отдела или органа; 2) неспецифические, универсальные, присутствующие независимо от вида повреждающего начала и свойств пораженной мишени. Нарушения регуляции процесса ПОЛ в большинстве случаев имеют вторичный неспецифический характер, хотя механизм их возникновения может быть различным. Одновременно с этим они универсальны, поскольку встречаются при самых различных заболеваниях и патологиях. Весьма существенно то, что благодаря цепной природе процесса ПОЛ, его способности к самоускорению, а также благодаря его влиянию на множество других процессов в клетке, вклад нарушений регуляции процесса ПОЛ, их последствий в суммарное повреждение клетки (ткани) может превышать вклад специфических стадий и определять вероятность перехода обратимых изменений в необратимые.

Последний вывод имеет, очевидно, большее значение для ЦНС, чем для других систем и органов. Это обусловлено большей значимостью липидов вообще и процесса их перекисления в частности для нормального функционирования ЦНС по сравнению с другими системами жизнеобеспечения организма. Важно, что нарушения регуляции ПОЛ при заболеваниях ЦНС в подавляющем большинстве случаев приводят к одному и тому же эффекту — некомпенсированной активации этого процесса, независимо от механизма возникновения начальных нарушений ПОЛ. Это

обстоятельство значительно упрощает решение вопроса о разработке методов предупреждения и коррекции нарушений в системе регуляции ПОЛ. Очевидно, что эти методы должны быть направлены на усиление различных компонентов АО-системы организма, на увеличение ее активности. Логично предположить, что чем больше вклад дисбаланса в системе регуляции ПОЛ в повреждение нервной ткани в целом, тем большую эффективность можно ожидать от применения АО-терапии. Причем, учитывая самоускоряющийся характер процесса ПОЛ, возможность коррекции будет тем вероятнее, чем раньше начато применение антиоксидантов.

LIPID PEROXIDATION IN THE CNS IN THE NORMAL STATE AND IN PATHOLOGY

NIKUSHKIN E. V.

Institute of General Pathology and Pathological Physiology, Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow

This review analyses characteristic features of lipid peroxidation in the CNS of the vertebrates. Evidence for lipid peroxidation (LPO) in the nerve tissue is presented and its possible functional role is discussed. Causes and consequences of the altered LPO control in various diseases and CNS pathological states are also considered. The role of altered control mechanisms in pathogenesis of various diseases is discussed. Perspectives for using antioxidants in the prevention and correction of disturbances associated with LPO control is considered.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chance B., Sies H., Reverts A. *Physiol. Revs.*, v. 59, p. 527—605, 1979.
2. Misra H. P., Fridovich I. *J. Biol. Chem.*, v. 247, p. 3170—3175, 1972.
3. Misra H. P. *J. Biol. Chem.*, v. 247, p. 6960—6962, 1972.
4. Журавлёв А. И.—В кн.: Биантиоксиданты в регуляции метаболизма в норме и патологии, с. 3—36. М.: Наука, 1982.
5. Norton W. T.—In: Myelin (ed. P. Morell), p. 161—200. N. Y.: Plenum Press, 1977.
6. Ansell G. B.—In: Form and function of phospholipids (ed. G. B. Ansell, P. Morell, O'Brien), p. 377. Amsterdam etc. Elsevier Sci. Publ. Co., 1973.
7. O'Brien, Sampson E. L. *J. Lipid Res.* v. 6, p. 545—551, 1965.
8. Baker R. W. R. *Biochem. J.*, v. 79, p. 642—648, 1961.
9. Anderson R. E., Landis D. J., Dudley P. A. *Invest. Ophthalmol.*, v. 15, p. 232—236, 1976.
10. Sun G. Y., Sun A. Y. *Biochim. et biophys. acta*, v. 280, p. 306—315, 1972.
11. Butler M., Abood L. G. *J. Membrane Biol.*, v. 66, p. 1—7, 1982.
12. Sharma S. K., Krishna M. *J. Neurochem.*, v. 15, p. 147—149, 1968.
13. Smith D. S., Rehncrona S., Westerberg E., Åkesson B., Siesjö Eo K. *Acta physiol. scand.*, v. 105, 527—529, 1979.
14. Rehncrona S., Stejsjö Bo K., Smith D. *Acta physiol. scand.*, v. 110, Suppl. 492, p. 135—140, 1980.
15. Bohme D. H., Koseckj R., Carson S., Stern F., Marks M. *Brain Res.* v. 136, p. 11—21, 1977.

16. *Sharma O. P.* Indian J. Biochem. and Biophys., v. 14, p. 254—266, 1977.
17. *Bishayee S., Balasubramanian A. S.* J. Neurochem., v. 18, p. 909—920, 1971.
18. *Chan P. H., Jurko M., Fishman R. A.* J. Neurochem., v. 33, p. 525—531, 1982.
19. *Ниванов К. П., Кисляков Ю. Я.* Энергетические потребности и кислородное обеспечение головного мозга, Л., Наука, 1979.
20. *Самойлов М. О.* Реакции перекисей мозга на гипоксию, Л., Наука, 1985.
21. *Владимиров Ю. А.* Биофизика, т. 32, с. 830—844, 1987.
22. *Ерболович П. А., Утешев А. Б.*—В кн.: Железо в животном организме, с. 68—106, Алма-Ата, 1967.
23. *Seregi A., Schuefer A., Komlos M.* Experientia, v. 34, p. 1056—1057, 1978.
24. *Schenk J. O., Miller E., Gaddis R., Adams R. M.* Brain Res., v. 253, p. 353—356, 1982.
25. *Fehér J., Blázovics A., Cornides A., Vereckei A.* Brit. J. Exp. Pathol., v. 66, p. 161—164, 1985.
26. *Spector R., Eccles J.* Federat. Proc., v. 43, p. 196—200, 1984.
27. *De Marchena O., Guarnieri M., McKhann G. J.* Neurochem., v. 22, p. 773—776, 1974.
28. *Ambani L. M., Van Woert M. H., Murphy S.* Arch. Neurol., v. 32, p. 114—118, 1975.
29. *Панченко А. Ф., Герасимов А. М., Антоненков В. Д.* Роль перекисей в патологии клетки, М., Наука, 1981.
30. *Murklund S.* Acta physiol. scand., v. 110, suppl. 462, p. 19—23, 1980.
31. *Lawrence R. A., Burk R. F.* Biochem. and Biophys. Res. Commun., v. 71, p. 952, 1976.
32. *Chvapil M., Kern J. M., Mistorowski R., Weinstein Ph. P.* Exp. Neurol., v. 78, p. 765—774, 1982.
33. *Witting L. A.*—In: Free radicals in biology (ed. W. A. Pryor), v. 4, p. 295—317, Acad. Press, New York, London, Toronto, Sydney, 1980.
34. *Keith M. O., Pelletier O.* Amer. J. Clin. Nutr., v. 27, p. 368—372, 1974.
35. *Hornig D., Weber F., Wiss O.* Int. J. Vitam. and Nutr. Res., v. 42, p. 223—227, 1972.
36. *Miquel J. O. J., Bench K. G., Johnson J. E.*—In: Free radicals in biology (ed. W. A. Pryor), v. 1, p. 133—182, Acad. Press, New York, 1977.
37. *Csullany A. S., Agaz K. L.* Lipids, v. 11, p. 412—417, 1976.
38. *Taubold R. D.* Lipids, v. 10, p. 383—390, 1975.
39. *Zalkin H., Tappel A. L.* Arch. Biochem. and Biophys., v. 88, p. 113—117, 1960.
40. *Нейфах Е. А., Казан В. Е.* Биохимия, т. 34, с. 511—517, 1966.
41. *Кольс О. Р., Максимов Г. В.* Ритмическое возбуждение в соматических нервах. Физико-химические аспекты, М., Наука, 1987.
42. *Коновой В. Д.* Патол. физиология и эксперим. терапия. № 5, с. 30—32, 1982.
43. *Yamamoto M.* Med. J. Hiroshima Univ., v. 31, p. 345—346, 1983.
44. *Маслова Г. Т., Боборико Т. А., Шамко Е. Н.*—В кн.: Кислородные радикалы и жизни и биологии, с. 63—70, Минск, Наука и техника, 1984.
45. *Мороз Ю. К., Прялко А. Г., Балхлевский А. И.*—В кн.: Структура, биосинтез и превращение липидов в организме животного и человека, с. 59, Л., Наука, 1978.
46. *Никушкин Е. В., Крыжановский Г. Н.* Патол. физиология и эксперим. терапия. № 6, с. 19—24, 1987.
47. *Тупцев Н. Р., Бордюков М. М., Крыжановский Г. Н., Никушкин Е. В.* Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 100, с. 538—541, 1985.
48. *Никушкин Е. В., Крыжановский Г. Н., Тупцев Н. Р., Бордюков М. М., Юсифова С. М.* Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 103, с. 297—299, 1987.
49. *Горбунов Н. В., Анханпесов Х. Н.* Нейрохимия, т. 4, с. 290—295, 1985.

50. Степаненко Е. М., Вилков Г. А., Крыжановский Г. Н. Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 98, с. 336—338, 1984.
51. Iao T., Mitsuaki S., Shigeo S., Kunio O., Masaru K. Stroke, v. 10, p. 323—326, 1979.
52. Богданова Е. Д., Казан В. Е., Кулиев И. Я., Мсерсон Ф. Э., Прилипко Л. Л. Иммунология, № 2, с. 65—66, 1981.
53. Атаджанов М. И., Геворкян Д. М., Ерицян Л. И., Мелик-Азаян Е. Л., Мхитарян В. Г., Мхитарян Л. В., Овакимян С. С.—В кн.: Вопросы нейробиологии, с. 130—136, Л., Наука, 1977.
54. Mahdi H., Fatchyal S. A. Toxicol. Appl. Pharmacol., v. 57, p. 8—13, 1981.
55. Donaldson J., McGregor D., LaBella F. Can. J. Physiol. Pharmacol., v. 60, p. 1398—1405, 1982.
56. Demopoulos H. B., Flamm E. S., Pietronigro D. D., Seligman M. L. Acta Physiol. scand., v. 110, Suppl. 492, p. 91—119, 1980.
57. Gless P., Mahdi H.—In: Neuronal Aging and Diseases (ed. W. Bargmann, Doerr W.), p. 235—250. Stuttgart: Georg Thieme Publishers, 1976.
58. Андерс В. Н., Орловская Д. Д. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 82, с. 1071—1077, 1982.
59. Прилипко Л. Л., Лидеман Р. Р. Вестн. Акад. мед. наук, СССР, № 1, с. 33—37, 1982.
60. Michelson A. M.—In: Biochemical and medical aspects of active oxygen (ed. Hayaishi O., Asada K.), p. 155—170, Baltimore, Maryland, University Park Press, 1977.
61. Воронко В. А., Никушкин Е. В., Пронина И. Г., Коваленко В. М., Кугаева Л. В.—В кн.: Актуальные проблемы заболевания и выздоровления, с. 72—75, М., 1983.
62. Мезрабян А. А., Мхитарян В. Г., Амалян М. Г., Бадалян Г. Е., Авакян С. Л., Хачатрян В. Г. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 86, с. 1407—1410, 1986.
63. Шакаршвили Р. Р. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 87, с. 825—828, 1987.
64. Роговина Н. И. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 80, с. 696—700, 1980.
65. Mazzella G. L., Stinfortani E., Savoldi F., Allegrini M., Lanzola E., Scelst R. Eur. Neurol., v. 22, p. 442—446, 1983.
66. Clausen J. Acta Neurol. Scand., v. 70, p. 345—355, 1984.
67. Jensen G. E., Clausen J. Scand. J. Lab. Invest., v. 43, p. 187—196, 1983.
68. Kibata M., Shimizu Y., Miyake K. Igaku no Ayumi, v. 101, p. 591—592, 1977.
69. Ильчук Н. Т. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 83, с. 1472—1478, 1983.
70. Aust S. D., White B. C. Adv. Free Radical Biol. and Med., v. 1, p. 1—17, 1985.
71. Rey R. S., McCord J. M.—In: Oxy Radicals and Their Scavenger Systems (ed. R. Greenwald, G. Cohen), p. 145—153, v. 2, New York, Elsevier Science, 1983.
72. Crowell P. W., Jones C. E., Smith E. E. Amer. J. Physiol., v. 216, p. 744—748, 1969.
73. Lawrence J. H., Loomis W. F., Tobias C. A., Turpin F. H. J. Physiol., v. 105, p. 197—222, 1946.
74. Boveris A., Cadenas E., Stoppant A. O. M. Biochem. J., v. 156, p. 435—441, 1976.
75. Тупеев И. Р., Бордюков М. М., Крыжановский Г. Н., Никушкин Е. В. Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 104, с. 167—169, 1987.
76. Supert W.—In: Physiology and pharmacology of epileptogenic phenomena (ed. M. R. Klee, H. Caspers, U. Heimann), p. 81—92, New York, Raven Press, 1982.
77. Steszó Bo K., Witeloch T.—In: Adv. in Neurology (ed. A. V. Delgado-Escueta, A. A. Ward, D. M. Woodbury, R. J. Porter), v. 44, p. 813—847, New York, Raven Press, 1986.
78. Van Woert M. H., Ambant L. M., Bowers M. B. Neurology, v. 22, p. 86—93, 1972.

79. *Heikkila R., Cohen G. Experimentia*, v. 28, p. 1197—1205, 1972.
80. *Shitman R., Akino M., Kaufman S. J. Biol. Chem.*, v. 246, p. 1330—1340, 1971.
81. Месерсон Ф. Э. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М., Медицина, 1984.
82. *Lin T. Z., Shen J. T., Ganong W. F. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* v. 146, p. 37—40, 1974.
83. Горкин В. Э. Аминокислоты и их значение в медицине. М., Медицина, 1981.
84. Воронко В. А., Никушкин Е. В., Крыжановский Г. Н., Германов С. Б. Биол. эксперим. биол. и мед., т. 94, с. 26—30, 1982.
85. *Agardh C. D., Charman A. G., Nilsson B., Siesjö Bo K. J. Neurochem.*, v. 36, p. 490—500, 1981.
86. Мералаяк М. Н., Бсариуков А. П., Иванов И. И., Швец В. И. В кн.: Биогенноактивные, т. 52, с. 217—222, М., Наука, 1975.
87. Прилипко Л. Л., Казан Б. Е., Тюрин В. А., Горбунов Н. В., Богданова Е. Д.: Докл. АН СССР, т. 269, с. 1260—1263, 1983.
88. *Schvedova A. A., Sidorov A. S., Novikov K. M., Galushchenko I. V., Kagan V. E. Vision Res.*, v. 19, p. 49—55, 1979.
89. Ерин А. Н., Тюрин В. А., Горбунов Н. В., Брусованик В. И., Прилипко Л. Л. Докл. АН СССР, т. 281, с. 447—450, 1985.
90. Ревин В. В., Максимов Г. В., Мусуралиева Г. Т., Кольс О. Р. Биохимика, т. 30, с. 278—280, 1985.
91. *Pellmer T. C. Neuroscience*, v. 23, p. 447—456, 1987.
92. *Chen R. H., Yurko M., Fishman R. A. J. Neurochem.*, v. 38, p. 525—531, 1982.
93. Иванов И. И. В кн.: Биомембраны. Структура, функции, методы исследования, с. 248—260, Рига, Дзинтари, 1977.
94. *Aatya-Murti S., Howard L., Krohel G., Wolf B. Neurology*, v. 36, p. 917—921, 1986.
95. Машек И., Груба Ф., Новикова В. Вopr. питания, т. 36, с. 46—50, 1977.
96. *Vlaaijvoer A. I., Novak L., Hooghwinke G. I. Int. J. Vitam. and Nutr. Res.*, v. 49, p. 428—433, 1979.
97. Дельва В. А., Весельский И. Ш., Гуркина С. И., Воронюк М. И.—В кн.: Неврология и психиатрия, с. 22—26, Киев, Здоровье, 1983.
98. Коваленко В. М., Крыжановский Г. Н., Коваленко В. С., Пронина И. Г., Никушкин Е. В. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 84, с. 892—897, 1984.
99. Рыбакова С. С. Фармакология и токсикология, № 16, с. 62—69, 1981.

Поступила 10. IX 1987