

## ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

М.И. Агаджанов

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Герацц/  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2**Ключевые слова:* окислительный стресс, коррекция, биомаркеры, антиоксиданты

Наша жизнь представляет цепь событий, обязательным элементом которой является стресс, вызванный разными причинами. Стресс — это состояние чрезвычайного напряжения, в ходе которого в организме происходят глубокие преобразования метаболизма, объединяемые под названием общий адаптационный синдром. Эти перестройки обмена веществ имеют целью создать систему защиты, которая бы мобилизовала все регуляторные и энергетические возможности, адекватные степени агрессии. Именно от способности организма противостоять агрессии зависит его дальнейшая судьба — сможет ли он преодолеть последствия агрессии или же станет его жертвой.

Работами, выполненными на кафедре биохимии Ереванского государственного медицинского университета за последние 20 лет, показано, что обязательным компонентом стресса любой этиологии является усиление свободнорадикальных реакций и перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1,2,6–10,12,13]. В норме эти процессы сбалансированы антиоксидантной системой (АОС), происходят в липидной фазе всех биомембран, регулируют их структуру и функцию. Дисбаланс про- и антиоксидантных систем реализуется в виде окислительного стресса. Окислительный стресс нарушает структуру и функцию всех тканей, органов и систем в результате деструкции и модификации биополимеров, биомембран, рецепторов, генов и дисбаланса метаболизма. Окислительный стресс характерен для большинства болезней человека, и его антиоксидантная коррекция способствует устойчивости организма против токсических внутриклеточных реакций, индуцированных агрессивными разновидностями кислорода. Вклад окислительного стресса в патогенез того или иного заболевания различен. Начальные этапы запуска систем генерации активных форм кислорода могут отличаться друг от друга при различных патологиях, но на последующих этапах интенсивность и направленность их теряет свою специфичность. Причастность окислительного стресса к патогенезу многих заболеваний обуславливает широкое внедрение антиоксидантов в клиническую практику. Интересно, что на начальных этапах заболевания, когда клиническая картина нозологии еще не сформирована, использование антиоксидантов способно прервать развитие патологической цепи, предотвратить переход "предболезни" в болезнь. Применение же антиоксидантов в период манифестации заболевания оказывает регулирующее воздействие на одно из его патогенетических звеньев, позволяет снизить дозы используемых лекарственных веществ, сокращает сроки заболевания, делает выздоровление более полноценным. Однако существовавшее в 80-е годы подчас неконтрольное использование антиоксидантов сменилось серьезной озабоченностью, вызванной обнаруженным токсическим клиническим синдромом, связанным с использованием необоснованно высоких доз  $\alpha$ -токоферола, а также многоплановостью регуляторных эффектов антиоксидантов, реализуемых каскадом сложно взаимодействующих и тонко регулируемых ответных реакций.

Нами установлен дозозависимый характер действия  $\alpha$ -токоферола — адекватной дозой его является 1 мг/кг массы тела. И эта доза успешно используется уже более 20 лет как в эксперименте, так и в клинике не только в Армении, но и за ее пределами.

В то же время не вызывает сомнений, что эффект антиоксидантов зависит не только от их дозы, но и от исходного антиоксидантного фона и активности. В отдельных случаях при заболеваниях, сопровождаемых окислительным стрессом, не удастся установить

понижения содержания эндогенных антиоксидантов, при этом естественно, что антиоксидантотерапия оказывается не столь эффективной. Поэтому вполне закономерен вопрос о целесообразности ее использования в комплексной терапии при ряде патологий.

В этом аспекте вполне обоснованными были попытки разработки биомаркеров окислительного стресса, отражающих состояние антиоксидантной системы организма, позволяющих прогнозировать необходимость и размеры антиоксидантотерапии. Подходы к решению этой проблемы были освещены в литературе ранее.

Нами при гинекологических заболеваниях проведен поиск наиболее информативных биомаркеров антиоксидантной обеспеченности тканей и баланса ПОЛ/АОС [10]. Было установлено, что только комплексное изучение содержания начальных, промежуточных и конечных продуктов ПОЛ в плазме крови и эритроцитарных мембранах, а также активность ферментных и неферментных компонентов АОС дает полное представление о степени сбалансированности ПОЛ/АОС, интенсивности окислительного стресса, его вклада в патогенез заболевания. Был предложен интегральный биомаркер окислительного стресса — коэффициент баланса ПОЛ/АОС (К) [1]. При его расчете исходили из предположения, что в динамическом равновесии этих двух систем имеет значение не только абсолютная величина их отдельных показателей, но и относительная в сравнении с контролем. Для характеристики активности ПОЛ учитывали содержание всех его продуктов в плазме крови и эритроцитарных мембранах. Активность АОС определялась содержанием  $\alpha$ -токоферола и активностью антиоксидантных ферментов в плазме крови и эритроцитарных мембранах. У здоровых небеременных женщин К находится в пределах 0,9–1,1. У больных с гинекологическими заболеваниями величина К колеблется в больших пределах 0,65–570,0, отражая антиоксидантный статус и степень выраженности окислительного стресса. Разная степень выраженности антиоксидантного дефицита свидетельствует о необходимости индивидуальной дозозависимой антиоксидантотерапии. Значение К в пределах 0,6–2,5 в условиях активирования ПОЛ и повышения уровня его продуктов в тканях свидетельствует об устойчивости адаптивных механизмов АОС, когда мобилизация отдельных звеньев антирадикальной защиты предотвращает реализацию окислительного стресса, что исключает необходимость антиоксидантотерапии. Более высокое значение К свидетельствует о реализации окислительного стресса, степени выраженности антиоксидантного дефицита и прогнозирует необходимость антиоксидантотерапии. Подобный прогноз невозможен при учете лишь абсолютных показателей ПОЛ и АОС.

Использование данного показателя в акушерской клинике показало [2], что при физиологически протекающей беременности по мере увеличения срока беременности, на фоне повышения ПОЛ и в зависимости от степени мобилизации отдельных компонентов АОС происходит постепенный рост К от 0,6 до 2,0. При наличии в анамнезе у беременной урогенитальной инфекции К резко возрастает. Аналогичные данные были получены на хирургических больных с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки в пре-операционный период.

Таким образом, предложенный способ позволяет диагностировать окислительный стресс при различных заболеваниях, способствует проведению своевременной и адекватной антиоксидантной коррекции с целью предотвращения его повреждающих последствий, восстановлению гомеостаза и эффективному выздоровлению. Применение данного способа не ограничивается перечисленными состояниями, он имеет общебиологическое значение и полезен при всех патологиях, в патогенезе которых задействован окислительный стресс.

Свободнорадикальное ПОЛ имеет большое значение для процессов, происходящих в мозге. Головной мозг весьма чувствителен к окислительной атаке свободных радикалов, т.к. характеризуется высоким содержанием липидов, высокой потребностью и скоростью утилизации кислорода, большим содержанием в нем негеминового железа. Поэтому в развитии целого ряда нейродегенеративных заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера (БА), свободнорадикальное повреждение играет важную роль [3]. Накопление в мембранах липидных гидроперекисей приводит к их объединению в мицеллы, создающие трансмембранные каналы проницаемости — кластеры, по которым возможен неконтролируемый ток катионов и

других молекул органических и неорганических веществ в клетку. Увеличение образования продуктов СПОЛ и параллельно с этим кластеров может привести к фрагментации мембран и гибели нервных клеток.

В мозге больных БА наличие окислительного повреждения подтверждено многими исследованиями. Предполагается, что хронический окислительный стресс приводит к умственному замедлению и развитию БА. Фактически факторами, которые участвуют в нейродегенеративном процессе при БА, является окислительный стресс и отложение  $\beta$ -амилоида. Экспериментальные данные указывают, что окислительный стресс может усилить агрегацию  $\beta$ -амилоида, тогда как фибриллярный амилоид способствует внутринейрональному повышению свободных радикалов и вызывает воспалительную реакцию, приводя к дальнейшему окислительному повреждению. Предрасполагающие факторы, такие как старение, синдром Дауна или генные мутации, связанные с семейной БА, приводят или к усилению окислительного стресса, или к образованию и отложению  $\beta$ -амилоида. Окислительный стресс нарушает функцию митохондрий, приводя к истощению энергии, что в дальнейшем может привести к нейрональной дегенерации, увеличивая внутриклеточные свободные радикалы и нейрональную уязвимость к возбуждающим нейроактивным аминокислотам. В конечном итоге нарушенный энергетический метаболизм клетки повышает амилоидогенный процессинг белка-предшественника  $\beta$ -амилоида, потенциально приводя к повышенному образованию А $\beta$ . В этом контексте гибель может быть вызвана одновременным действием окислительного стресса, цитотоксичностью  $\beta$ -амилоида и нейроактивных аминокислот. Однако пока не установлено — первична или вторична избыточная генерация активных форм кислорода при нейродегенеративных заболеваниях. В то же время несомненно, что свободные радикалы повреждают нервные клетки и участвуют в качестве обязательного компонента в каскаде реакций, приводящих к гибели нейронов. В последнее время быстро увеличивается число экспериментальных подтверждений непосредственной связи окислительного стресса и нейронального апоптоза.

В связи с этим меры, направленные на элиминацию избытка свободных радикалов, предотвращающие их генерацию, могут быть эффективными при коррекции гибели нейронов при БА. Комбинированное терапевтическое вмешательство для предотвращения нейродегенеративного процесса можно реализовать на разных уровнях. Оно должно включать антиоксидантную стратегию, лечение, направленное на ингибирование отложения или/и фибрилизацию  $\beta$ -амилоида, протекцию митохондриальной функции образования энергии и предотвращение воспалительных и эксайтотоксических процессов.

Нами на алюминиевой модели БА (алюминиевый нейротоксикоз) показано развитие окислительного стресса по изменению содержания металлопротеинов в крови и тканях экспериментальных крыс [4], а также усиление процессов ПОЛ. С целью регуляции метаболических нарушений, наблюдаемых при БА вообще и при алюминиевом нейротоксикозе, в частности, нами использовался синтетический аналог выделенного А.А.Галояном из гипоталамуса крупного рогатого скота пептида — так называемый пролин-богатый пептид, который, как было показано автором, обладает нейропротекторным действием. Профилактическое введение определенных доз пептида в значительной степени предотвращало нарушения в содержании металлопротеинов в крови, мозге, печени и гиппокампе крыс с алюминиевым нейротоксикозом. Еще более выраженный регулирующий эффект наблюдался при лечебном использовании пептида (введение через 6 дней после  $AlCl_3$ ) [5]. Полученные нами данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего исследования действия пролин-богатого пептида в качестве профилактического и лечебного средства при БА. Очевидно, что нейропротекторное действие пептида включает в себя и элемент регуляции окислительного метаболизма, крайне важного при БА.

Мы являемся очевидцами того, как выявляется патогенетическая роль окислительного стресса в развитии все новых, более сложных состояний. Поэтому следует признать актуальность дальнейшего изучения механизмов развития окислительного стресса и разработки путей его регуляции.

*Поступила 24.08.00*

Լիպիդային գերօքսիդացման (ԼԳ) ազար ուղիկալային ուժեղացումն իրենից ներկայացնում է ընդհանուր հարմարողական համախտանիշի տարր եւ պայմանավորված է էնդոգեն հակաօքսիդանտների մակարդակով: Սակայն նկատվել է, որ հակաօքսիդանտների օքսիդացումը բարձր ԼԳ ժամանակ ոչ միշտ է արդյունավետ: Այստեղ որոշիչ դեր է կատարում ԼԳ եւ հակաօքսիդանտային վիճակի (ՆՕԿ) հարաբերակցությունը: Այդ համակարգերի վիճակը ճիշտ պատկերացնելու համար առաջարկվել են օքսիդացիոն սթրեսի կենսամարկերներ (կենսացուցանիշներ): Մեր կողմից մշակված է կենսացուցանիշ, որը հաշվի է առնում պրո- եւ հակաօքսիդանտային ցուցանիշների վիճակը ինչպես արյան պլազմայում, այնպես էլ էրիթրոցիտային թաղանթներում: Ընդ որում հաշվի են առնվում այդ ցուցանիշների ոչ թե բացարձակ, այլ համեմատական ցուցանիշներն՝ առողջ մարդկանց համապարասխան ցուցանիշների համեմատությամբ: Սահմանվել է ԼԳ/ՆՕԿ հարաբերակցության ցուցանիշի արժեքները (K) առողջ կանանց, ինչպես նաեւ հղի եւ գինեկոլոգիական հիվանդների համար:

Մեր կողմից Ալցհեյմերի հիվանդության այտուճային մոդելի վրա (այտուճային նեյրոպրոքսիկոզ) ցույց է տրված պրո- եւ հակաօքսիդանտային մեթաբոլիզմի մեթաբոլիզմի հակաօքսիդանտային խանգարումը, որը բնորոշ է օքսիդացիոն սթրեսի համար: Ա.Ա.Գալոյանի կողմից խոշոր եղջուրավոր կենդանիների հիպոթալամոսից անջարված պրոլիտվ հարուստ պեպտիդի սինթեզիկ համեմատումով փորձարարական կենդանիներին կանխարգելիչ է բուժիչ ներարկումները զգալիորեն կանոնավորում են մեթաբոլիզմի պարունակությունը:

Եզրակացվում է ուսումնասիրվող պեպտիդի հակաօքսիդանտային ազդեցության ամկայության մասին, սահմանվում է նեյրոպաշտպանիչ ազդեցության հետագա ուսումնասիրության անհրաժեշտությունն Ալցհեյմերի հիվանդության ժամանակ:

## THE OXIDATIVE STRESS AND OPTIMISATION OF THE WAYS OF ITS REGULATION

M.I.Aghajanyan

The intensification of the free radical lipid peroxidation is a component of the common adaptation syndrome and depends on the endogenous antioxidants level. However, the use of antioxidants during intensification of lipid peroxidation (LP) is not always effective. The principal role in it belongs to the correlation of LP and AOS. Different biomarkers of oxidative stress for characterisation of these systems actual state are proposed.

In our laboratory a biomarker of oxidative stress was elaborated, which takes into account the pro- and antioxidant indices in blood plasma, as well as in erythrocyte membranes. All these indices are compared with the analogous ones of donors (control). The values of LP/AOS ratio (K) for healthy women, as well as for pregnant and gynecological patients have been established. On the aluminium model of Alzheimer's disease (AD) (aluminous neurotoxicosis) we showed the disturbances of pro- and antioxidant metalloproteins content in blood and tissues of model rats, typical of oxidative stress. The prophylactic and medicinal administration of the synthetic analogue of the isolated from the bovine hypothalamus by A.A.Galoyan neuropeptide definitely normalised the content of metalloproteins. A conclusion is made about the antioxidant action of the new peptide, postulating the necessity of further investigation of its neuroprotective action in AD.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Աղաջանով Մ.Ի.* Դիս. դոկտ. Երևան, 1979.
2. *Աղաջանովա Լ.Մ.* Դիս. կանդ. Երևան, 1999.
3. *Աղաջանով Մ.Ի., Վաղարշյան Ա.Գ.* *Վոպր. տեորեթ. և կլին. մեդ.*, 1999, տ.2, 12, ս.3.
4. *Աղաջանով Մ.Ի., Վաղարշյան Ա.Գ., Տիմոնյան Մ.Ա. և ըր.* *Մեդ.նաւա Արմենիա*, 2000, ւ քեաի.
5. *Աղաջանով Մ.Ի., Վաղարշյան Ա.Գ., Տիմոնյան Մ.Ա., Գալոյան Ա.Ա.* *Նեյրոքիմիա*, 2000, ւ քեաի.
6. *Վարդանյան Գ.Տ.* Դիս. դոկտ. Երևան, 1997.
7. *Գեւորկյան Ժ.Մ.* Դիս. դոկտ., Երևան, 1989.
8. *Մելոնյան Մ.Մ.* Դիս. դոկտ. Երևան, 1988.
9. *Միքաելյան Զ.Մ.* Դիս. դոկտ. Երևան, 1989.
10. *Մոկաչյան Բ.Գ.* Դիս. դոկտ. Երևան, 1999.
11. *Մոկաչյան Բ.Գ., Աղաջանովա Լ.Մ., Աբգարյան Լ.Գ., Միքաելյան Զ.Մ., Աղաջանով Մ.Ի.* *Աւտոր. սւիդեթ. Ա61Յ 1/00 Ն382 Ա2, Փրոմիշլեննա սոբսւթւ., 1997, Ն2(4), ս.170.*
12. *Մխոյան Գ.Գ.* Դիս. դոկտ. Երևան, 1995.
13. *Պաչաթյան Բ.Գ.* Դիս. դոկտ. Կոմսկ, 1990.