

УДК 612.014.426+612.397

АКТИВНОСТЬ ЭНДОГЕННОЙ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ПРОЦЕССЕ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА**Луцкий М.А., Куксова Т.В., Смелянец М.А., Лушникова Ю.П.***ГБОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия,**Воронеж, e-mail: Lustky@mail.ru*

В организме постоянно присутствуют условия для реализации свободнорадикального окисления (СРО), обусловленные наличием субстратов, а также инициаторов и катализаторов. В норме содержание первичных, вторичных и конечных продуктов свободнорадикального окисления невелико, что достигается существованием в организме постоянно функционирующего комплекса биологических механизмов эндогенной системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Эндогенная система антиоксидантной защиты организма лимитирует процесс свободнорадикального окисления липидов и белков на всех его этапах, и таким образом поддерживает эти реакции на относительно постоянном уровне. Такая регламентация реакции свободнорадикального окисления обеспечивается согласованным функционированием ферментативных и неферментативных звеньев эндогенной системы антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: эндогенная система антиоксидантной защиты**ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM ACTIVITY IN LIFE PROCESSES OF THE ORGANISM****Lutsky M.A., Kuksova T.V., Smelyanets M.A., Lushnikova Y.P.***Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Voronezh, e-mail: Lustky@mail.ru*

Any cell in the organism possesses constant conditions for free-radical oxidation (FRO) processes resulting from the presence of substrates, initiators, and catalysts. The content of primary, secondary, and end free-radical oxidation products in norm is not high, which is achieved through a continuous complex of biological mechanisms of the antioxidant defense system (ADS). The endogenous antioxidant defense system restricts the lipid and protein free-radical oxidation process at all stages, thus maintaining the reactions at a relatively constant level. Such regulation of the free-radical oxidation reaction is available through coherent functioning of enzymatic and nonenzymatic components of the endogenous antioxidant defense system.

Keywords: endogenous antioxidant defense system

В любой клетке организма постоянно имеются условия для протекания процессов свободнорадикального окисления, обусловленные наличием субстратов: (жирнокислые остатки липидов, COOH- группы белков и аминокислот), а также инициаторов и катализаторов: (активные формы кислорода и ионы металлов переменной валентности) [1,4]. В то же самое время в норме содержание продуктов свободнорадикального окисления невысоко, что достигается существованием постоянно функционирующего в организме комплекса биологических механизмов эндогенной системы антиоксидантной защиты (АОЗ) [2]. Эндогенная система антиоксидантной защиты ограничивает процесс свободнорадикального окисления липидов и белков практически во всех его звеньях и поддерживает эти реакции на относительно постоянном уровне. Строгая регламентация реакций свободнорадикального окисления обеспечивается согласованным функционированием ферментативных и неферментативных звеньев эндогенной системы антиоксидантной защиты, контролирующей уровень в организме активных форм кислорода (супероксидный анион-радикал, гидроксильный радикал, синглетный кисло-

род), свободных радикалов и молекулярных продуктов СРО липидов и белков. Функционирующие в каждой клетке, органах, тканях и в организме в целом ферментативные и неферментативные звенья эндогенной системы антиоксидантной защиты играют исключительную роль в поддержании гомеостаза при взаимодействии организма с изменяющимися условиями внешней и внутренней среды для обеспечения его жизнедеятельности [3].

Активность ферментативного звена эндогенной системы антиоксидантной защиты

Главную роль в ферментативном звене эндогенной системы антиоксидантной защиты играет супероксиддисмутаза. Наиболее важным высокоактивным метаболитом реакции дисмутации супероксидных радикалов супероксиддисмутазой является перекись водорода. Образующаяся в достаточном высоких количествах в результате биохимических реакций, протекающих в митохондриях, эндоплазматическом ретикуле, пероксисомах и цитозоле клеток.

Супероксиддисмутаза катализирует реакцию дисмутации супероксидного анион-радикала с образованием перекиси во-

дорода. В связи с тем, чем концентрация перекиси водорода становится высокой, она способна оказывать токсическое действие на клетку как сильный окислитель. В этой ситуации проявляют свою активность и субстратиндуцируемые ферменты: (каталаза и пероксидаза), нейтрализующие перекись до воды и кислорода, которые метаболизируются клетками.

В результате жизнедеятельности организма образуется около 65% общего количества перекиси водорода, которую рассматривают необходимый метаболит, участвующий в реализации различных физиологических функций организма. Наряду с этим, перекись водорода как сильный окислитель способна оказывать и токсическое действие на клетку. Поэтому очень большое значение имеет поддержание нормального уровня перекиси водорода и предотвращение ее накопления в организме. Основную роль в этом играют ферменты, в первую очередь каталаза и пероксидаза, которые избирательно катализируют разрушение молекул перекиси водорода.

Каталаза – гематиносодержащий фермент, разрушающий перекись водорода без участия акцепторов кислорода, а донором электронов служит сама перекись водорода. Молекула каталазы состоит из четырех одинаковых субъединиц. Фермент находится, в основном, в цитоплазме клеток, пероксисомах, митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме, то есть, именно там, где вырабатывается наибольшее количество перекиси водорода. Каталаза присутствует практически во всех тканях организма, но наибольшая активность обнаружена в эритроцитах, печени и почках. Каталазу относят к ферментам, которые наиболее длительно сохраняют высокую активность, почти не требуют энергии активации, а скорость реакции разложения перекиси водорода, лимитируется лишь скоростью диффузии субстрата к активному центру каталазы. Особенностью каталазы, принципиально отличающей ее от других ферментов, является выполнение ею двойной функции – каталазной и пероксидазной. При высоких концентрациях перекиси водорода в клетке преобладает каталазная активность, а при низких концентрациях – пероксидазная. Специфичность каталазы, выполняющей пероксидазную функцию, также велика. Ее субстратами являются перекись водорода, метил- и этилгидроперекиси. Донорами водорода для нее могут также быть алифатические спирты: (мета-

нол, этанол, бутанол). Количественное соотношение каталазы и перекиси водорода в клетке обуславливает возможность реализации либо каталазной, либо пероксидазной функции этого фермента. При низких концентрациях перекиси водорода, помимо каталазы, она разлагается группой ферментов-пероксидаз, которые отличаются друг от друга субстратами, используемыми в качестве доноров водорода.

Пероксидаза, в отличие от каталазы, содержит всего одну гемовую группу на одну молекулу фермента. Так же, как и каталаза, пероксидаза восстанавливает перекись водорода до воды, используя в качестве доноров водорода фенолы, амины, органические кислоты. В тканях организма пероксидаза распространена не так широко, как каталаза. Наибольшая активность пероксидаз выявлена в тонкой и толстой кишке, селезенке и легких. Пероксидазная активность крови обусловлена, в основном, ее наличием в гранулоцитах. Наряду с этим пероксидазной активностью обладает гемоглобин и его комплекс с гаптоглобином. В то же время пероксидазы, в частности, миелопероксидаза, адсорбируясь на мембранах фагоцитированных бактерий, генерируют альдегиды, синглетный кислород и другие свободные радикалы, которые повреждают клетки. Пероксидаза может окислять полиненасыщенные жирные кислоты с образованием гидроперекисей и малонового диальдегида. Супероксиддисмутаза, каталаза, и пероксидаза – субстратиндуцируемые ферменты.

Центральное место в ферментативном звене системы АОЗ организма, обеспечивающим защиту от повреждающего действия перекисей различной природы, занимает глутатионпероксидаза (ГП), которая является одним из компонентов антиперекисного комплекса, включающего глутатион и глутатионредуктазу. Последняя осуществляет восстановление окисленного глутатиона, образующегося в процессе функционирования глутатионзависимой антиперекисной системы.

Глутатионпероксидаза – фермент, катализирующий превращение перекиси водорода и органических гидроперекисей до гидросоединений, которые в дальнейшем могут метаболизироваться клеточными системами. В целом антиоксидантный эффект ГП-1 и ГП-2 в цепи свободнорадикального окисления липидов и белков, инициируемый активными формами кислорода, заключается в следующем. Селенсодержащая ГП-1 предотвращает продолжение процесса

СРО, во-первых, обезвреживая уже образовавшиеся гидроперекиси жирных кислот, во-вторых, предупреждает их образование, расщепляя перекись водорода, которая реагируя с супероксидным анион-радикалом, генерирует радикал гидроксила, чрезвычайно активно окисляющий органические молекулы всех типов. Кроме ГПО-1, образование иона гидроксила предупреждают также каталаза и пероксидаза, восстанавливающие перекиси водорода.

Эффективность глутатионпероксидазного механизма восстановления гидроперекисей в значительной степени зависит от уровня основного донора водорода для осуществления этой реакции – глутатиона. Поддержание достаточного уровня восстановленной формы глутатиона, окисляющегося при функционировании глутатионзависимых антиперекисных систем, осуществляется специальным ферментом – глутатионредуктазой. Функционирование различных глутатионпероксидаз и глутатион-S-трансфераз в организме теснейшим образом связано с глутатионом, которому принадлежит важнейшая роль в эндогенной системе антиоксидантной защиты организма.

Глутатионредуктазу относят к ферментативному звену эндогенной системы антиоксидантной защиты. Субстратом для работы глутатионредуктазы является окисленный глутатион, который она переводит в восстановленный. Активность фермента возрастает при увеличении концентрации восстановленных форм перидинуклеотидов и окисленного глутатиона. Таким образом, глутатионредуктаза – глутатионпероксидаза формируют замкнутый антиперекисный комплекс, в котором пероксидаза нейтрализует перекиси до водорода и воды, при этом глутатион окисляется, а глутатионредуктаза восстанавливает окисленный глутатион, превращая его в субстрат для деятельности глутатионпероксидазы.

Активность неферментативного звена эндогенной системы антиоксидантной защиты

Помимо ферментативного звена, ограничивающего процесс свободнорадикального окисления липидов и белков на разных его стадиях, эндогенная система антиоксидантной защиты организма включает в себя неферментативное звено, играющее не менее важную роль и состоящее из низкомолекулярных эндогенных антиоксидантов, которое включает в себя соединения с различными механизмами действия.

Глутатион – серосодержащий трипептид, образованный аминокислотами (цистеин, глутаминовая кислота и глицин), имеет почти универсальное распространение в тканях животных, растений и микроорганизмов. Глутатион присутствует в организме в восстановленной и окисленной формах, он представляет собой основной клеточный фонд мобильных сульфгидрильных групп. Окисленная форма глутатиона – глутатиондисульфид составляет всего 1–5% общего его количества. Глутатион участвует в транспорте аминокислот, обмене дисульфидов и поддержании сульфгидрильных групп белков в восстановленном состоянии. Как тиоловое соединение глутатион может принимать участие в реакциях с гидроперекисями без участия каких-либо ферментов или катализаторов. Он может ингибировать свободнорадикальное окисление на уровне инициирования цепного процесса, способен реагировать со свободными радикалами так же активно, как токоферол.

Антиоксидантными свойствами обладают и соединения, содержащие сульфгидрильные группы, относящиеся к звену эндогенной системы антиоксидантной защиты. Это общие, белковые и небелковые тиолы – SH-группировки, которые взаимодействуют с активными формами кислорода и перекисными радикалами, восстанавливая последние до нетоксичных продуктов.

Альфа-Токоферол (витамин Е) являясь одним из основных эндогенных жирорастворимых антиоксидантов, может осуществлять антиоксидантную функцию он может осуществлять тремя основными способами: создавая компактную мембранную архитектуру, предотвращающую атаку активных форм кислорода на ненасыщенные жирнокислотные остатки мембранных фосфолипидов; локально разрушая образующиеся липидные перекисные радикалы; разрушая кислородные радикалы на полярных участках биомембран, где функционируют белки электроно-транспортной цепи. Витамин Е – эффективный «тушитель» синглетного кислорода, акцептор анион-радикала кислорода и «перехватчик» свободных радикалов, непосредственно реагирует с ними на стадии обрыва цепи. Антиоксидантную активность витамина Е связывают с его взаимодействием, главным образом, с перекисными соединениями органической природы. Образующиеся фенольные радикалы токоферола стабильны и не вступают в реакцию с ненасыщенными жирными кислотами. Поэтому они не участвуют

в продолжении цепных реакций свободнорадикального окисления липидов и белков, но в то же время могут вызвать обрыв цепи при взаимодействии с перекисными радикалами жирных кислот. Активно реагировать с перекисными радикалами может только восстановленная форма витамина Е, имеющая свободную гидроксильную группу. Окисленная форма практически не реагирует с перекисными радикалами. Переход витамина Е из одной формы в другую со значительной потерей антирадикальной активности рассматривают как своеобразный способ регуляции интенсивности процессов СРО липидов и белков. Таким образом, в организме существует целый ряд взаимосвязанных антиоксидантных механизмов, основное назначение которых — поддержание реакций свободнорадикального окисления липидов и белков на стационарном физиологическом уровне. На каждом этапе течения свободнорадикального окисления липидов и белков действует свой специализированный механизм, осуществляющий эти функции, часть его строго специфична, как, например, супероксиддисмутаза, другая, (глутатионредуктаза, токоферол), характеризуется большей широтой действия и меньшей субстратной специфичностью.

Гармоничное взаимодействие ферментативного и неферментативного звеньев эндогенной системы АОЗ между со-

бой обеспечивает стабильную реализацию свободнорадикальных цепных реакций и поддержание на стационарном уровне концентраций активных форм кислорода, свободных радикалов и молекулярных продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков.

Таким образом, вышеперечисленные маркеры ферментативного и неферментативного звеньев эндогенной системы антиоксидантной защиты обеспечивают защитную функцию организма тем самым, обеспечивают защиту его жизнедеятельности [5].

Список литературы

1. Луцкий М.А. и др. Процессы свободнорадикального окисления липидов и белков в норме и патологии. Материалы XX межрегиональной научно-практической конференции неврологов. «Состояние здоровья населения Центрального Федерального округа». — 2007. — С. 430–435.
2. Луцкий М.А. и др. Функционирование эндогенной системы антиоксидантной защиты организма. Журнал теоретической и практической медицины. — 2008. Т. 6, № 4. — С. 408–415.
3. Луцкий М.А. и др. Эндогенная система антиоксидантной защиты организма. Материалы Воронежской областной научно-практической конференции неврологов «Актуальные проблемы неврологии». Воронеж, 2009. — С. 35–46.
4. Луцкий М.А. и др. Свободнорадикальное окисление липидов и белков — универсальный процесс жизнедеятельности организма. Журнал теоретической и практической медицины. — 2009. — Т. 7, № 1. — С. 32–37.
5. Луцкий М.А. и др. Активность эндогенной системы антиоксидантной защиты организма. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. Журнал практической и теоретической биологии и медицины. — 2010. — Т. 9, № 2. — С. 281–284.