

УДК 616.831-008.811.1-0.53.31-07

©Коллектив авторов

РОЛЬ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

А.П.ШЕПЕЛЕВ, И.В.КОРНИЕНКО, А.В.ШЕСТОПАЛОВ, А.Ю.АНТИПОВ

Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии,
Ростов-на-Дону, Россия

В данном обзоре приведены последние литературные данные о механизме возникновения и способов коррекции окислительного стресса при инфекционных заболеваниях.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, инфекционные болезни.

К настоящему времени установлено, что большое количество биохимических реакций в организме протекает при участии свободных радикалов, обладающих исключительно высокой химической активностью [1]. Классическим примером свободнорадикальных процессов в организме является перекисное окисление липидов (ПОЛ), протекающее преимущественно в биологических мембранах.

В качестве иницирующих факторов ПОЛ могут выступать различные активные формы кислорода (АФК) (супероксиданион радикал O_2^- , гидроперекисный радикал HO_2 , гидроксильный радикал OH , синглетный кислород 1O_2 и перекись водорода H_2O_2). Пути образования активированного кислорода в живых системах описаны в литературе достаточно подробно [2, 3].

Образующиеся в процессе развития ПОЛ ненасыщенные альдегиды и малоновый альдегид являются мутагенами и обладают выраженной цитотоксичностью [4]: подавляют активность гликолиза и окислительного фосфорилирования, ингибируют синтез белка и нуклеиновых кислот, окисляют белковые SH-группы, ингибируют различные цитозольные и мембраносвязанные ферменты. Интермедиаты ПОЛ - гидроксильный и алкоксильные радикалы индуцируют фрагментацию или поперечные сшивки белковых молекул. Окисление липидных молекул под действием АФК приводит к необратимому изменению или повреждению мембранных структур, нарушению их проницаемости для ионов [5, 6]. Накопление липофусцина в тканях обнаружено при развитии ряда патологических состояний организма [7] и, вероятно, является одним из характерных проявлений нарушения регуляции процессов ПОЛ.

Может создаться впечатление, что перекиси липидов являются клеточными "шлаками" и сами в качестве активных интермедиатов в клеточном метаболизме не участвуют. Тем не менее, липопероксиды являются необходимыми промежуточными продуктами при биосинтезе простагландинов и прогестерона [8], участвуют в гидроксилировании стерольного ядра холестерина [9], способны активировать гуанилатциклазу [10]. Таким образом липопероксидация в организме может играть роль не только повреждающего, но и регуляторного фактора.

Примером положительной для организма роли перекисных процессов является продукция бицидных кислородных радикалов фагоцитами — полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами [11]. Взаимодействие чужеродных частиц (опсонизированных бактерий, латекса) с поверхностью фагоцита вызывает его активацию, выражающуюся в перестройке метаболизма клетки — увеличению ионной проницаемости клеточной мембраны, усилению окисления глюкозы и резкому возрастанию (в десятки раз) потребления кислорода, сопровождающегося образованием O_2^- . Это явление называют "дыхательным" или "респираторным взрывом" [12]. В основе дыхательного взрыва лежит резкое повышение образования НАДФН в клетке в результате активации гексозомонофосфатного шунта и окисления НАДФН ферментным комплексом — НАДФН-оксидазой с образованием супероксиданион радикала [13].

Именно генерацией супероксиданион радикала объясняются не только микробицидное и цитотоксическое, но также в немалой степени и иммунорегуляторное действие активированных фагоцитов. Так, показано, что супероксидный анион радикал участвует в выработке хемотаксических пептидов [14] и индукции синтеза интерлейкин 1-подобного фактора [15]. Показано, что супероксиданион радикал способен усиливать митоген-стимулированную пролиферацию лимфоцитов [16] и, возможно, сам является митогеном [17]. Многообразны и проявления взаимодействия супероксидного радикала с эндотелиоцитами. Особенный интерес представляет способность O_2^- ингибировать эндотелиальный фактор релаксации сосудов, и, как следствие, увеличивать адгезию циркулирующих гранулоцитов к эндотелиоцитам [18].

В обеспечении бицидности полиморфноядерных лейкоцитов важная роль принадлежит миелопероксидазе, которая содержится в азурофильных гранулах [19]. Благодаря катализируемой данным ферментом реакции, происходит образование мощных бицидных соединений — гипогалоидов [11]. Ионы гипоиодита способны непосредственно разрушать мембранные белки и липиды за счет реакции прямого иодирования. Гипохлорит реагирует с аминокгруппами структур мембраны микробов с образованием хлораминов, а также может действовать опосредованно через образование синглетного кислорода [20].

Таким образом, активация фагоцитов приводит к образованию сначала O_2^- , а затем и более сильных окислителей — HO^* , $HOCl$ и 1O_2 , которые вызывают модификацию тканевых и сывороточных белков и липидов.

Процесс взаимодействия фагоцитов с различными микроорганизмами, а также его результативность определяются не только функциональной активностью и интенсивностью проявления той или иной эффекторной функции, но также видом возбудителя и его свойствами (набором факторов патогенности, эффективности антиоксидантной защиты и т.д.). Данные литературы свидетельствуют о выраженном влиянии бактериальных токсинов как

липополисахаридной (ЛПС), так и белковой природы, на продукцию активных кислородных метаболитов фагоцитами [21, 22]. Можно отметить следующую закономерность: типичным для бактериальных эндотоксинов (ЛПС) является активирующее воздействие на продукцию активных форм кислорода фагоцитами, а для бактериальных экзотоксинов столь же типично противоположное действие. В частности было показано активирующее влияние эндотоксина *Klebsiella pneumoniae* [23] и подавляющее влияние экзотоксинов токсического шока *Staphylococcus aureus* [24] и *Corynebacterium diphtheriae* [25] на продукцию биоцидных соединений фагоцитами. Следует отметить, что фактор изменения реактивности фагоцитов многими авторами рассматривается как ключевой в патогенезе инфекционного процесса [11, 26, 27].

Активация фагоцитов способствует выбросу свободных протеиназ [28], разрушительная активность которых сдерживается α_1 -антитрипсином. Однако под влиянием оксидантов, продуцируемых фагоцитами (особенно НОСl), возникает дефицит α_1 -антитрипсина [29]. В результате активизируются деструктивные реакции протеиназ, что может приводить к разрушению тканей. Модификация белков является причиной появления в них антигенных свойств, а окисление липидов (прежде всего арахидоновой кислоты) приводит к появлению хемоттактантов. Таким образом активация фагоцитов является "автокаталитическим" процессом, что может привести к образованию порочного "круга" в очагах воспаления [30]. В организме существуют естественные механизмы торможения воспалительной реакции. Так, нейтрофилы при активации выделяют лактоферрин, который связывает свободное железо, переводя его тем самым в каталитически неактивную форму [31], а также высокие концентрации таурина, который реагирует с гипохлоритом и защищает тем самым нейтрофилы от поражения [32].

Проблема патологии, связанная с усилением процессов свободнорадикального окисления в организме, остается одной из актуальных в теоретической и практической медицине. Определенные перспективы в разработке рациональных методов дезинтоксикационной терапии открываются в связи с уточнением роли ПОЛ в патогенезе различных инфекционных заболеваний.

Множественность механизмов образования активных форм кислорода, неоднозначность и взаимозависимость работы антиоксидантных систем создает определенные трудности в диагностике окислительного стресса и проведения терапии инфекционных болезней.

К настоящему времени накопилось большое количество данных, свидетельствующих об участии свободнорадикальных процессов в патогенезе ряда бактериальных инфекционных болезней. Так, в динамике развития экспериментального туберкулеза легких происходила активация свободнорадикального окисления в легочной ткани и плазме крови. При этом интенсивность процессов ПОЛ зависела от степени выраженности воспалительного процесса [33].

Аналогичное усиление ПОЛ в плазме крови характерно для развития лептоспироза [34]. Максимально выраженное повышение свободнорадикального окисления липидов имело место в разгар заболевания.

Недавние исследования показали, что генерация активных форм кислорода является причиной мозговой ишемии и поражения нейронов молодых крыс в модели бактериального менингита, вызываемого стрептококками

группы Б [35]. Лечение животных антиоксидантом α -фенил-третбутил нитроном сопровождалось прекращением дальнейшей активации процессов ПОЛ, при этом полностью предотвращалось поражение нейронов в коре головного мозга и гиппокампе. Уровень продуктов ПОЛ в крови больных гнойным менингитом отражает степень тяжести болезни и достигает своего максимума на 5-е сутки болезни [36]. Различные формы гнойного хирургического заражения сопровождаются усилением свободнорадикального окисления липидов, которое действует как регулирующий механизм воспалительной реакции, изменяя проницаемость мембран [37]. Установлено также, что свободные радикалы вовлечены в патогенез грам-отрицательного сепсиса [38].

Данные, представленные в работе [39], позволяют сделать вывод об активизации процессов свободнорадикального окисления липидов у больных острыми кишечными инфекциями. Изменения показателей ПОЛ при изучаемых нозологических формах носили общий характер, однако они имели и некоторые особенности. Так, изменения светосуммы хемилюминесценции плазмы крови и содержания перекисей липидов зависели от клинического варианта острой дизентерии. Максимальная выраженность изменений этих показателей отмечена при колитическом варианте. Кроме того, было установлено, что интенсивность хемилюминесценции плазмы крови достоверно больше при гастроэнтеритическом варианте острой дизентерии, нежели при пищевых токсикоинфекциях.

Причиной повышения уровня ПОЛ в органах и тканях может быть как усиление генерации активных кислородных метаболитов, так и недостаточная эффективность антиоксидантов. В настоящее время имеются данные о том, что инициатором свободнорадикального окисления липидов при острых кишечных инфекциях выступают АФК, генерируемые фагоцитами [40, 41]. После заражения мышей сублетальной дозой *Salmonella typhimurium*, происходит инфильтрация печени поли- и мононуклеарными фагоцитами, продуцирующими супероксиданион радикал. Авторы показали, что с одной стороны O_2^- играет бактерицидную роль, с другой - повреждает ткани органа [40].

Вероятно, основная роль в усилении ПОЛ принадлежит эндотоксину, который помимо активации нейтрофилов может непосредственно повреждать эндотелиальные клетки и вызывать нейтрофил независимый окислительный стресс [42].

Обнаружено, что введение лизата сальмонелл мышинного тифа вызывает пятикратное увеличение уровня окиси азота. Введение унитиола и магния сульфата приводило к снижению концентрации окиси азота до уровня интактных животных. Предположив, что содержание NO отражает уровень свободных радикалов кислорода в органах, авторы сделали вывод, что интоксикация продуктами распада грам-отрицательных микроорганизмов вызывает увеличение уровня АФК [43].

Резкое усиление генерации АФК различными системами макроорганизма с одной стороны способна приводить к существенным повреждениям органов и систем, с другой - играет роль неспецифической защиты организма (так называемая "первая линия обороны"). Так, получены убедительные доказательства микробицидной роли активных форм кислорода и радикала NO при бактериальном перитоните, вызываемом *Escherichia coli* [40].

Необходимо отметить, что коррекция процессов ПОЛ при инфекционных заболеваниях должна быть направлена на устранение нарушений кислородного

метаболизма в фагоцитах и защиту тканей организма от повреждающего действия АФК. При этом необходимо учитывать состояние системы ПОЛ как макро-, так и микроорганизма, набор факторов патогенности возбудителя, стадии инфекционного процесса.

В эксперименте и на практике показана эффективность назначения препаратов антиоксидантного действия в случаях, когда патогенез заболевания связан в основном с эндотоксином [44]. Было показано, что водорастворимый антиоксидант - аскорбиновая кислота, - тормозит процессы ПОЛ и гиперсекрецию монокинов [45].

Установлено, что липофильные антиоксиданты (витамин Е и пентаметилгидроксихроман), подавляя активацию ядерного фактора NFkB, ингибируют ЛПС и цитокин-зависимую индукцию нитроксилсинтетазы [46]. Однако, вероятность того, что антиоксиданты в терапевтических дозах подавляют "респираторный взрыв" фагоцитов и, как следствие, приводят к незавершенности фагоцитоза, незначительна, что продемонстрировано в работе [47], в которой ни один из исследуемых антиоксидантов (витамин С, N-ацетилцистеин, супероксиддисмутаза, каталаза) не воздействовал на уничтожение *Pseudomonas aeruginosa*.

Однако, анализ клинических и биохимических признаков гриппа, сальмонеллеза, дизентерии у людей, получавших комплексную терапию с включением витамина Е, позволил установить его благоприятное действие на течение процесса [48,49].

На наш взгляд, использование α -токоферола как "универсального антиоксиданта" не всегда оправдано. Для корректного использования того или иного антиоксиданта знание факта интенсификации процессов ПОЛ не достаточно - важно выяснить механизм развития нарушения равновесия в системе биопрооксиданты/биоантиоксиданты.

В случаях воздействия бактериальных экзотоксинов в эксперименте показана перспективность применения прооксидантных препаратов. Так, антрациклиновый антибиотик - адриабластин, способный генерировать диоксид и повышать образование АФК нейтрофилами, обеспечивает выживание животных при воздействии экзотоксина токсического шока *Staphylococcus aureus* [1] и дифтерийного токсина [25].

Таким образом, патогенез многих инфекционных болезней - сложная и до настоящего времени неразрешенная проблема. При выяснении его надо четко представлять, что он обусловлен рядом факторов, результат взаимодействия которых приводит к развитию той или иной степени выраженности инфекционного процесса. Эти факторы, с одной стороны, обусловлены возбудителем (патогенностью и антигенной чужеродностью для макроорганизма), с другой - макроорганизмом (состоянием гомеостаза данного конкретного организма).

ЛИТЕРАТУРА

1. Нонхубел Д., Теддер Дж., Уолтон Дж. (1982) Радикалы, М., 274.
2. Афанасьев И.Б. (1985) Хим.-фарм. журнал. N1, 11-23.

3. Gutteridge J.M.C., Winyard P.G., Blake D.R. et al. (1985) *Biochem. J.*, **230**, 517-523.
4. Schraufstatter I.U., Hyslop P.A., Jackson J., Cochrane C.C. (1987) *Int. J. Tissue React.* **9**, 317-324.
5. Мид Дж. (1979) В кн.: Свободные радикалы в биологии, М., т. 1, с. 68-87.
6. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Шергин С.М. (1994) Биохимия окислительного стресса (оксиданты и антиоксиданты), Новосибирск.
7. Канунго М. (1982) Биохимия старения. М.
8. Till G.O., Guilds L.S., Mahrougui M. et al. (1989) *Amer. J. Pathol.* **135**, 195-202.
9. Козлов Ю.П. (1975) В кн.: Биантиокислители, М., 5-14.
10. White A.A., Karr D.B., Patt C.S. (1982) *Biochem. J.* **204**, 383-392.
11. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. (1989) Очерки о нейтрофиле и макрофаге, Новосибирск.
12. Wymann M.P., Kernen P., Deranleau D.A., Baggiolini M. (1989) *J. Biol. Chem.* **264**, 15829-15834.
13. Pilloud M.-C., Doussiere J., Vignais P.V. (1989) *FEBS Lett.* **257**, 167-170.
14. Perez H.D. (1980) *Inflammation*, **4**, 313-328.
15. Kasama T. et al. (1989) *Clin. Immunol. Immunopathol.* **66**, 1321-1327.
16. Вольский Н.Н., Капилакова Н.В., Козлов В.А. (1988) *Цитология*, **30**, 898-902.
17. Burdon R.H. (1992) *Biol. Chem. Hoppe-Seyler.* **373**, 739-740.
18. Godin C. et al. (1993) *J. Cell Sci.* **106**, 441-451.
19. Bozeman P.M., Learn D.B., Thomas E.L. (1990) *J. Immunol. Methods.* **126**, 125-133.
20. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П. (1989) Хемилюминесценция клеток животных. Итоги науки и техники. Биофизика, **24**, 176.
21. Рябиченко Е.В., Езепчук Ю.В. (1987) В сб.: Бактериальные токсины, М., 136-143.
22. Kapp A., Freudenberg M., Galanos C. (1987) *Infect. Immun.* **55**, 3, 758-761.
23. Уваров В.Д. (1991) Биохимические механизмы развития токсических эффектов в условиях экспериментальной эндотоксинемии Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Ростов-на-Дону.
24. Антипов А.Ю. (1993) Влияние экзотоксина токсического шока *Staphylococcus aureus* на процессы перекисного окисления липидов в животном организме. Дисс. ... канд. мед. наук. - Ростов-на-Дону.
25. Летуновский А.В. (1997) Система перекисного окисления липидов в процессе дифтерийной интоксикации в эксперименте Дисс.... канд. мед. наук. - Ростов-на-Дону.
26. Покровский В.И., Гордиенко С.П., Литвинов В.И. (ред.) (1993) Иммунология инфекционного процесса. Руководство для врачей. М., 308.
27. Wang Y., Mathews W.R., Guido D.M., Jaeschke H. (1996) *J. Pharmac. Exp. Therap.* **277**, N 2, 714-720.
28. Маянский А.Н., Пикуза О.И. (1993) Клинические аспекты фагоцитоза, Казань.
29. Wasil M., Halliwell B., Hutchison D. C. S., Baum H. (1987) *Biochem. J.* **243**, 219-223.
30. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И., Козлов А.В., Осипов А.Н., Рощупкин Д.И. (1991) Свободные радикалы в живых системах. Итоги науки и техники. Биофизика, **29**, 252.

31. Вельтищев Ю.Е., Харьков Р.М. (1991) Вопр. охраны материнства и детства, **6**, 48-53.
32. Ariuota O.I., Halliwell B., Hoesy B.M., Butler J. (1988) *Biochem. J.* **256**, 251-255.
33. Бондарев И.М., Журавлев А.И., Шполянская А.М. (1971) Пробл. туберкулеза, **9**, 71-74.
34. Шувалова Е.П., Антонова Т.В., Алексеева Е.А. (1996) Тер. архив, N 11, 38-40.
35. Leib S.L., Kim Y.S., Chow L.L., Sheldon R.A., Tauber M.G. (1996) *J. Clin. Invest.* **98**, 2632-2639.
36. Рослый И.М., Ромм А.Р., Азизова О.А., Владимиров Ю.А. (1990) Патол. физиол. экспер. тер. N4, 40-41.
37. Лынев С.Н., Туманян С.В., Алекперова Н.В. и др. (1990) Хирургия, N 6, 55-59.
38. Broner C.W., Shenep J.L., Stidham G.L. et al. (1989) *Circulatory Shock*, **29**, N2, 77-92.
39. Малов В.А., Турьянов М.Х., Пак С.Г. и др. (1988) Тер. архив, N 11, 75-78.
40. Kim Y.M., Hong S.J., Billiar T.R., Simmons R.L. (1996) *Infect. Immun.* **64**, 3074-3080.
41. Umezawa K., Chnishi N., Tanaka K. et al. (1995) *Infect. Immun.* **63**, 4402-4408.
42. van Asbeck B.S. (1991) *Appl. Cardiopulmonary Pathophys.* **4**, 127-137.
43. Грутман М.И., Фролов В.М., Пересадин Н.А. и др. (1992) Врач. дело, **6**, 122-124.
44. Suntres Z.E., Shek R.N. (1996) *Shock*, **6**, N 1, 857-864.
45. Tebbe B. Wu. S., Geilen C.C., Eberie J. et al. (1997) *Invest. Dermatol.* **108**, 302-306.
46. Hattori S., Hattori Y., Banda N. et al. (1995) *Biochem. Mol. Biol.Int.* **35**, 1, 177-183.
47. Mizgerd J.P., Brain J.D. (1995) *Microbiol.* **31** (2), 124-128.
48. Нагибина М.В., Нейфах Е.А., Крылов В.Ф. и др. (1996) Тер. архив, N11, 33-35.
49. Махмудов О.С., Исмагуллаев О.Ш., Махмудова Д.И. (1990) Педиатрия, N2. 93-94.

Поступила 26.01.98.

THE ROLE OF LIPIDS PEROXIDATION PROCESSES IN THE PATHOGENESIS OF INFECTIOUS DISEASES

A.P.SHEPELEV, I.V.KORNIENKO, A.V.SHESTOPALOV, A.JU.ANTIPOV

Rostov Research Institute of Microbiology and
Parasitology, Rostov-on-Don, Russia.

Recent literature data on the mechanisms responsible for oxidative stress at infectious diseases and metnods of their correction are reviewed.

Key words: lipid peroxidation, infectious diseases.