

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СИСТЕМЫ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.

Сообщение V.

М.Г. Узбеков

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

Свободно-радикальные процессы при физиологических условиях

В литературе основное внимание уделяется роли свободно-радикальных процессов в патологии. Вместе с тем, эти процессы имеют важное физиологическое значение.

Становится очевидным, что свободные радикалы вовлечены не только в патологические процессы. Их наличие также необходимо для многих физиологических функций живого организма [4, 20], включая «здоровое», физиологическое старение [11]. Перекисное окисление липидов, главное следствие свободно-радикального повреждения, имеет как негативные, так и позитивные эффекты [14]. Свободные радикалы, эти биологически «гиперреактивные» молекулы, действуют как сигнальные молекулы в различных клеточных метаболических путях, что открыло новое научное направление, так называемый «окислительно-восстановительный сигналинг» (“redox signaling”) [16]. Например, считается, что перекись водорода и пероксинитрит участвуют в значительном числе клеточных сигнальных каскадов [18]. Это связано с тем, что не-радикальная структура этих молекул имеет сравнительно более длинный полупериод жизни, чем остальные оксиданты, что позволяет им мигрировать от одного метаболического пути к другому и диффундировать через внутриклеточные мембраны.

Низкие концентрации внутриклеточных или внеклеточных кислородных радикалов необходимы для многих биохимических процессов, включая опосредование внутриклеточных сигналов, защита от микроорганизмов и клеточные функции [17, 22].

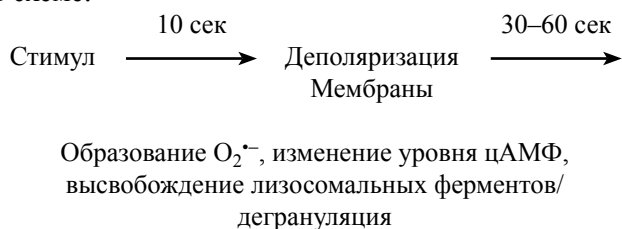
Свободные кислородные радикалы при умеренных и низких уровнях проявляют положительные эффекты. Они вовлекаются в различные физиологические процессы, такие как иммунная функция, в различные сигнальные пути, в митогенный ответ и регуляцию окислительно-восстановительного статуса [6, 21].

В настоящее время является хорошо установленным, что супероксидный радикал, $O_2^{\cdot-}$, играет важную роль в развитии и дифференцировке всех тканей. Под действием $O_2^{\cdot-}$ происходят изменения во внутриклеточной концентрации кальция за счет изменений в митохондриальных и микросомальных местах хранения кальция, что в конечном итоге ведет к изменениям в передаче сигналов, которые играют роль в экспрессии гена. Активность супероксиддисмутазы (СОД) повышается на ранних стадиях развития мозга крысы [2]. Установлено, что в культуре фибробластов кожи человека изменения в активности СОД связаны с регуляторными механизмами развития, а не с изменениями парциального давления кислорода в среде [5]. Повышенная экспрессия СОД в период раннего постнатального развития, как было показано, имеет причинную связь с процессом дифференцировки, которая инициируется повышенной продукцией перекиси водорода (H_2O_2) и гидроксильного радикала в результате активации СОД. Эти же механизмы важны и для упорядоченного во времени развития нейронов. $O_2^{\cdot-}$ также необходим для реакций гидроксильного радикала в реакциях синтеза моноаминов. Окись азота ($NO\bullet$), чей фермент синтеза – синтаза окиси азота – широко распространен в головном мозге, выполняет двойственную функцию: нейропротекторную и нейротоксическую. $NO\bullet$ играет важную роль как в модуляции действия возбуждающих аминокислот, в частности глутамата, так и в поддержании тонуса сосудов эпителия головного мозга [12].

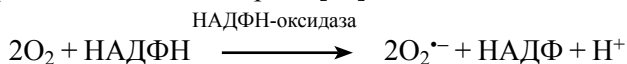
Роль свободных радикалов в процессе фагоцитоза

Если фагоциты (нейтрофилы, эозинофилы, мононуклеарные фагоциты) подвергаются воздействию соответствующего стимула, то в них происходит скоординированная серия реакций, которая называется «кислородным взрывом» (respiratory burst) [6]. Активировать фагоциты способны как раство-

римые агенты, так и частицы (например, опсонизированные бактерии). Растворимыми активаторами являются лимфокины, иммуноглобулины, иммунные комплексы и другие. Эта активация представляет собой сложный, энергозависимый процесс, который начинается с взаимодействия активатора с плазматической мембраной фагоцита. Молекулярный механизм процесса активации изучен недостаточно. Считается, что он может быть связан с перераспределением Ca^{2+} , или с ненасыщенными жирными кислотами (например, арахидоновой кислотой), образуемыми после активации фосфолипаз А и С, или с лизофосфолипидами (фосфолипидами, от которых отщеплена жирная кислота под действием фосфолипазы А) или с диацилглицерином (производное фосфолипидов, образующееся после действия фосфолипазы С). Стимул запускает следующий процесс, который протекает со скоростью, указанной в схеме:



Образование $O_2^{\cdot-}$, сопровождаемое дегрануляцией и изменением уровня циклического АМФ (цАМФ), предваряется деполаризацией мембраны. Генерация $O_2^{\cdot-}$ начинается в результате активации мембрано-связанной НАДФН-оксидазы, вследствие изменений, происходящих в мембране [19]:



Фермент локализован в мембране таким образом, что центр, связывающий НАДФН, обращен в цитоплазму, а центр, продуцирующий $O_2^{\cdot-}$, находится в липидном би-слое мембраны. В результате этого $O_2^{\cdot-}$ может генерироваться как в сторону цитоплазмы, так и на наружную поверхность фагоцита. Однако во время фагоцитоза наружная поверхность мембраны смотрит внутрь фагоцитируемой вакуоли, куда и выделяется $O_2^{\cdot-}$. Установлено, что фермент переносит электрон из НАДФН на кислород при помощи мини-электрон-транспортной цепи, в которой принимают участие цитохром b и флавопротеин.

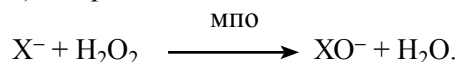
Супероксиддисмутаза дисмутирует $O_2^{\cdot-}$ в H_2O_2 . Фагоцитированные частички или микроорганизм находятся в вакуоле, которая расплавляется в клетке под действием азурофильных гранул, имеющих в фагоцитах.

Фермент миелопероксидаза (МПО) азурофильных гранул является составной частью H_2O_2 -МПО-галоидной¹ системы, использующей H_2O_2 , генери-

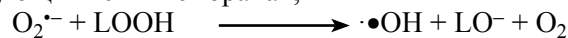
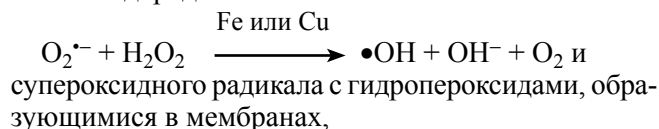
¹ Галоидный, то есть хлор-содержащий

руемой СОД [9, 10]. Эта система выделяет в вакуоль бактерицидный агент.

МПО катализирует окисление галоидных ионов (X^-) с образованием гипогалоидных ионов (XO^-):



В этой реакции принимают участие ионы хлора (Cl^-), которые совместно с гипогалоидными ионами убивают микроорганизм в результате галогенизации его клеточной оболочки или декарбоксилирования его аминокислот. В фагоцитарной вакуоле, кроме того, образуются еще более мощные оксиданты, также обладающие бактерицидным действием. Так, взаимодействие супероксидного радикала с перекисью водорода



приводит к образованию гидроксильного радикала. Более того, в реакции, катализируемой миелопероксидазой, вместо O_2 может образовываться синглетный кислород 1O_2 . Таким образом, все перечисленные выше свободные радикалы выделяются в фагоцитарную вакуоль и способствуют уничтожению патогена.

Часть $O_2^{\cdot-}$ и H_2O_2 может попадать из фагоцитарной вакуоли в цитоплазму фагоцита, а также выделяться во внеклеточное пространство. В цитоплазме они нейтрализуются супероксиддисмутазой, каталазой и глутатион-пероксидазой. Защитные от оксидантов механизмы внеклеточного пространства менее эффективны из-за более низкой активности внеклеточных скэвнджеров (церуллоплазмин, трансферрин, внеклеточная СОД). Поэтому, эти оксиданты играют определенную роль в развитии ограниченной воспалительной реакции, связанной с процессом фагоцитоза.

«Кислородный взрыв» – явление преходящее, продолжающееся около 30-60 мин. В его завершении определенное значение имеют активность H_2O_2 -МПО-галоидной системы, которая способна инактивировать НАДФН-оксидазную систему, а также дегенерация мембранной НАДФН-оксидазной системы во время фагоцитоза [7, 24].

Роль свободных радикалов в активности тромбоцитов

Функционирование тромбоцитов сопровождается образованием $O_2^{\cdot-}$. Вероятнее всего, что супероксидный радикал является одним из побочных продуктов обмена арахидоновой кислоты в этих клетках.

Тромбоцитарная активность сопровождается значительным потреблением кислорода, который в основном идет на окисление свободной арахид-

доновой кислоты. При этом в качестве побочного продукта образуется $O_2^{\cdot-}$. Супероксидный радикал, другие свободные радикалы могут модулировать функции тромбоцитов. Они ускоряют освобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов мембраны тромбоцитов и сдвигают баланс в отношении простаглицлин (простаглицлин PGI_2)/тромбоксан A_2 (TXA_2) в сторону образования TXA_2 , усиливая агрегацию тромбоцитов. В этой ситуации свободные радикалы проявляют тромбогенную функцию [23].

Антиоксиданты, напротив, сдвигают равновесие в отношении PGI_2/TXA_2 в сторону увеличения концентрации PGI_2 , который обладает антиагрегационной активностью и снижает сосудистый тонус. Таким образом, колебания в уровне свободных радикалов способны в определенной степени участвовать в регуляции функции тромбоцитов [7].

Свободные радикалы как сигнальные молекулы

Известно, что свободные радикалы являются важными факторами в защитных механизмах, таких как фагоцитоз, антибактериальная активность. Однако исследования последних лет выявили другую функцию свободных радикалов, а именно их способность выполнять функции сигнальных молекул.

Была выдвинута гипотеза, что свободные радикалы можно рассматривать в качестве сигнальных молекул, если они принимают участие хотя бы на одной стадии процесса передачи сигнала [8]. Выявление физиологических функций у свободных радикалов – супероксидного ($O_2^{\cdot-}$) и нитроксидного (NO) радикалов – полностью изменило представления о свободно-радикальных процессах в биологии.

Способность супероксидного радикала инициировать процесс апоптоза указывает на наличие уникального сигнального свободно-радикального апоптотического пути [13]. Супероксидный радикал также способен инициировать апоптоз путем фосфорилирования экстрацеллюлярной протеинкиназы и апоптотической сигнал-регулируемой киназы 1, компонентов суперсемейства митоген-активируемой протеинкиназы [3, 4].

Роль свободных радикалов в обмене различных соединений

Метаболизм арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота, так же как и линолевая кислота, из которой она образуется, относятся к незаменимым жирным кислотам и участвуют в регуляции различных процессов в организме млекопитающих, таких как регуляция роста и размножения организма, различные реакции метаболизма в коже и почках и т.д. Важна их роль в синтезе простаглицлинов. Арахидоновая кислота играет специфическую роль в тромбоцитах при синтезе фактора хемотаксиса нейтрофилов.

Метаболизм арахидоновой кислоты фактически является процессом перекисного окисления. Но в отличие от неконтролируемого, неферментативного патологического перекисного окисления липидов (ПОЛ), обмен этой кислоты представляет собой стереоспецифический, энзиматически контролируемый процесс. Свободные радикалы принимают участие в некоторых стадиях обмена арахидоновой кислоты [7]. Оксиданты повышают активность мембрано-связанной фосфолипазы A_2 , которая отщепляет арахидоновую кислоту от фосфолипидов мембран. Фосфолипаза A_2 активируется тогда, когда ПОЛ, запущенное свободными радикалами, изменяет фосфолипидное окружение фермента. Образующиеся перекисленные фосфолипиды также вносят вклад в активацию фосфолипазы A_2 . Благодаря своему участию в обмене арахидоновой кислоты свободные радикалы могут оказывать влияние на свертывание крови (через изменения баланса PGI_2/TXA_2), на воспаление (через синтез лейкотреинов), на патологические процессы в легких (через синтез медленно реагирующих субстанций анафилаксии) [20].

Свободные радикалы не только инициируют начальные стадии обмена арахидоновой кислоты, но и участвуют в синтезе простаглицлинов. Этот процесс протекает с участием простаглицлин (PG)-эндопероксид-синтетазы (PGH-синтетазы), обладающей активностью циклооксигеназы и пероксидазы. На первом этапе под действием циклооксигеназы из арахидоновой кислоты образуется перекисный радикал, который затем подвергается циклизации с образованием простаглицлин-эндопероксида (PGG_2). На втором этапе в реакции, катализируемой PGH-синтетазой (пероксидазная активность), PGG_2 восстанавливается с образованием простаглицлина PGH_2 (простаглицлины ряда, обозначаемые цифрой 2, являются производными арахидоновой кислоты). Для проявления своей активности PGH-синтетаза абсолютно необходимы арахидоновая кислота, O_2 , гем и липидный гидропероксидный активатор. Последнее указывает на интересное аутокаталитическое свойство фермента: простаглицлин-эндопероксид (PGG_2), являясь продуктом циклооксигеназной реакции, в то же время в качестве гидропероксида необходим для поддержания циклооксигеназной активности фермента, выполняя, таким образом, роль активатора. Пероксидазная активность фермента на фоне синтеза простаглицлинов способствует элиминации значительных количеств липидных гидропероксидов. В процессе пероксидазной реакции образуются органические свободные радикалы ($L\bullet$), которые способствуют генерации низкомолекулярных свободных кислородных радикалов. Если при этом концентрация гидропероксидов не превышает $10^{-7}M$, то образующиеся свободные радикалы нейтрализуются ферментами-антиоксидантами (глутатион-пероксидазой, каталазой и др.) [2, 21].

Другие примеры участия свободных радикалов в физиологических функциях организма. Кора надпочечника является одной из тканей, которая наилучшим образом обеспечена антиоксидантами. В ней в высоких концентрациях содержатся восстановленный глутатион, селен, витамины Е и С. Это образование характеризуется высокой активностью супероксиддисмутазы, глутатион-редуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и относительно высокой активностью каталазы и глутатион-пероксидазы. Такая высокая степень антиоксидантной защиты указывает, что даже при физиологических условиях в ткани протекают интенсивные процессы перекисного окисления липидов, сопровождающиеся генерацией свободных радикалов. При этом антиоксиданты необходимы для контроля и локализации свободно-радикальных процессов. В биосинтезе стероидных гормонов коры надпочечников важная роль принадлежит реакциям гидроксирования, которые протекают в митохондриях и микросомах и катализируются различными изоферментами системы цитохромов Р-450. Как мы указывали ранее, реакции, катализируемые этими ферментами, являются одним из важных источников свободных радикалов [1]. Последние могут повреждать ферменты системы цитохрома Р-450 или непо-

средственно, или путем индукции процессов ПОЛ. Поэтому в коре надпочечников высок уровень антиоксидантной защиты.

Свободные радикалы влияют на активность различных ферментов. $O_2^{\bullet-}$ инактивирует ряд ферментов, например, папаин, алкогольдегидрогеназу дрожжей, глицеринальдегид-3-фосфатдегидрогеназу, рибонуклеазу и др. В то же время перевод некоторых ферментов в активную форму происходит только после воздействия $O_2^{\bullet-}$; к таким ферментам относятся, например, 2-нитропропан-диоксигеназа, индоламин-2,3-диоксигеназа, дофамин- β -гидроксилаза и индофенол-диоксигеназа.

Многие процессы аутоокисления в биологических системах сопровождаются генерацией супероксидного радикала. Аутоокисление оксигемоглобина в метгемоглобин сопровождается продукцией $O_2^{\bullet-}$. Функционирование некоторых ферментов, например, ксантиноксидазы, альдегидоксидазы, диоксиоротатдегидрогеназы, сопровождается генерированием значительного количества $O_2^{\bullet-}$ [7].

Таким образом, постоянная и контролируемая продукция свободных радикалов абсолютно необходима для нормальных физиологических и клеточных функций [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Узбеков М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение I // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 4. С. 97–103.
2. Узбеков М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение III. // Социальная и клиническая психиатрия. 2016, Т. 26, Т. 2. С. 91–96.
3. Afanas'ev I.B. On mechanism of superoxide signaling under physiological and pathophysiological conditions // Medical Hypotheses. 2005. Vol. 64. P. 127–129
4. Afanas'ev I.B. Signaling functions of free radicals superoxide and nitric oxide under physiological and pathological conditions // Mol. Biotechnol. 2007. Vol. 37. P. 2–4
5. Allen R.G., Venkatraj V.S. Oxidants and antioxidants in development and differentiation // J. Nutr. 1992. Vol. 122. P. 63–635.
6. Bogdan C., Rollinghoff M., Diefenbach A. Reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates in innate and specific immunity // Curr. Opin. Immunol. 2000. Vol. 12. P. 64–76
7. Feher J., Csomos G., Vereckei A. Free Radical Reactions in Medicine. Springer, Berlin, 1987, 199 p.
8. Forman H.J., Fukuto J.M. Redox signaling: thiol chemistry defines which reactive oxygen and nitrogen species can act as second messengers. American Journal of Physiology // Cell Physiology. 2004. Vol. 287. P. 246–256.
9. Gaut J.P., Yeh G.C., Tran H.D., Byun J., Henderson J.P. Neutrophils employ the myeloperoxidase system to generate antimicrobial brominating and chlorinating oxidants during sepsis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. P. 11961–66.
10. Hampton M.B., Kettle A.J., Winterbourn C.C. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing // Blood. 1998. Vol. 92. P. 3007–3017.
11. Linnane A.W., Kios M., Vitetta L. The essential requirement for superoxide radical and nitric oxide formation for normal physiological function and healthy aging // Mitochondrion. 2007. Vol. 7. P. 1–5.
12. Mahadik S.P., Mukherjee S. Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review // Schizophrenia Research. 1996. Vol. 19. P. 1–17.
13. Moreno-Manzano V., Ishikawa Y., Lucio-Cazana J., Kitamura M. Selective involvement of superoxide anion, but not downstream compounds hydrogen peroxide and peroxynitrite, in tumor necrosis factor- α -induced apoptosis of rat mesangial cells // J. Biol. Chem. 2000. Vol. 275. P. 12684–12691.
14. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and biological effects // Free Radic. Biol. Med. 2009. Vol. 47. P. 469–484.
15. Oter S., Jin S., Cucullo L., Damien Dorman J.H. Oxidants and antioxidants: friends or foes? // Oxid. Antioxid. Med. Sci. 2012. Vol. 1. P. 1–4.
16. Powis G., Gasdaska J.R., Baker A. Redox signaling and the control of cell growth and death // Adv. Pharmacol. 1997. Vol. 38. P. 329–359.
17. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors // Clin. Intervent. Aging. 2007. Vol. 2. P. 219–236.
18. Rhee S.G. Redox signaling: hydrogen peroxide as intracellular messenger // Exp. Mol. Med. 1999. Vol. 31. P. 53–59.
19. Segal A. How neutrophils kill microbes // Ann. Rev. Immunol. 2005. Vol. 23. P. 197–223.
20. Sies H. Role of reactive oxygen species in biological processes // Klin. Wochenschr. 1991. Vol. 69. P. 965–968.
21. Valko M., Leibfritz D., Moncola J., Cronin M.T., Mazura M., Telser J. Review. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2007. Vol. 39. P. 44–84.
22. Ushio-Fukai M. Compartmentalization of redox signaling through NADPH oxidase-derived ROS // Antioxid. Redox. Signal. 2009. Vol. 11. P. 1289–1299.
23. Yamazaki I., Tamura M., Nakajima R., Nakamura M. Physiological Aspects of Free-Radical Reactions // Environmental Health Perspectives. 1985. Vol. 64. P. 331–342.
24. Yu B.P. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species // Physiol. Rev. 1994. Vol. 74. P. 139–162.

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СИСТЕМЫ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. Сообщение V.

М.Г. Узбекиов

В статье описывается роль свободно-радикальных процессов при физиологических состояниях организма. Рассматривается роль свободных радикалов в процессах фагоцитоза, в активности тромбоцитов, в метаболизме арахидоновой кислоты и других физиоло-

гических функциях. Обсуждается роль свободных радикалов как сигнальных молекул.

Ключевые слова: свободные радикалы, физиология, сигнальные молекулы, фагоцитоз, тромбоциты, арахидоновая кислота.

LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN MENTAL DISORDERS. Communication V.

M.G. Uzbekov

Physiological aspects of free-radical reactions are discussed. The role of free radicals in phagocytosis, in blood platelet activity, in metabolism of arachidonic acid is considered. The role of free radicals as signal molecules

is discussed.

Key words: free radicals, physiology, signal molecules, phagocytosis, platelets, arachidonic acid.

Узбекиов Марат Галиевич – профессор, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории патологии мозга Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: uzbekovmg@gmail.com