

УДК615.9:549.252

<sup>1</sup>Н.Ж. Орманов, <sup>1\*</sup>Р.К. Пернебекова, <sup>1</sup>Л.Н. Орманова,  
<sup>1</sup>Л.Д. Жолымбекова, <sup>2</sup>А.А. Киргизбаева

<sup>1</sup>Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, Казахстан, г. Шымкент

<sup>2</sup>Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Казахстан, г. Алматы

\*E-mail: rakhat\_71@mail.ru

### **Роль активации перекисного окисления липидов и депрессии антиоксидантных систем организма в патогенезе токсического действия свинца**

Плазматическая мембрана клеток является основной точкой приложения многих ядов. Экологические токсины различной природы оказывают дестабилизирующее действие на мембранные структуры клетки, влияют на течение ферментативных реакций на ее поверхности, изменяют барьерные и рецепторные функции мембраны, что, в свою очередь, приводит к нарушению метаболизма клетки. Перекисное окисление липидов, обеспечивающее физиологическое состояние клеточных мембран, нередко активизируется под действием различных токсинов. Активация перекисного окисления липидов является универсальным механизмом повреждения клеточных и субклеточных мембран.

Одним из возможных путей в патогенезе токсического действия свинца является дестабилизация клеточных мембран, усиление свободнорадикальных реакций, где инициатором перекисного окисления липидов выступает свинец. Длительная или интенсивная активация процессов перекисного окисления липидов приводит к усиленному расходованию антиоксидантных ферментов с последующим срывом антиоксидантной защиты.

**Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, свинец.

N.G. Ormanov, R.K. Pernebekova, L.N. Ormanova, L.D. Zholyzbekova, A.A. Kyrgyzbaeva

### **A role of activating of lipid peroxidation and depression of the antioxidant systems of organism is in pathogeny of toxic action of lead**

A plasmatic membrane of cells the basic place of application of many poisons. The ecological toxins of different nature render the destabilizing action the membrane structures of cells, influence on the course of enzyme reactions on its surface, change the barrier and receptor functions of membrane, what results in dysfunction of metabolism of cells. Lipid peroxidation, providing the physiological state of cellular membranes, not infrequently activates under the action of different toxins. Activation of lipid peroxidation is the universal mechanism of damage of cellular and subcellular membranes.

One of the possible ways in the pathogenesis of the toxic action of lead is the destabilization of cellular membranes, strengthening of free radical reactions, where the initiator of lipid peroxidation is the lead. Prolonged or intensive activation of lipid peroxidation leads to an increase expense of antioxidant enzymes, followed by a breakdown of antioxidant protection.

**Key words:** lipid peroxidation, antioxidant system, lead.

Н.Ж. Орманов, Р.К. Пернебекова, Л.Н. Орманова, Л.Д. Жолымбекова, А.А. Қырғызбаева

### **Қорғасынның уытты әсерінің патогенезінде липидтердің асқын тотығының белсенуі мен ағзаның антиототықтырғыш жүйе депрессиясының рөлі**

Жасушалардың плазматикалық мембранасы көптеген улардың негізгі әсер ету нүктесі болып табылады. Табиғаты әртүрлі экологиялық уыттағыштар жасушаның мембраналық құрылымына тұрақсыздандырғыш әсер көрсетеді, оның бетіндегі ферментативті реакциялардың ағымына әсер етеді, мембраналардың кедергілік және рецепторлық функцияларын өзгертеді, ол өз кезегінде жасуша метаболизмінің бұзылысына алып келеді. Жасушалық мембраналардың физиологиялық жағдайын қамтамасыз ететін липидтердің асқын тотығуы әртүрлі уыттағыштардың әсерінен белсенденеді. Липидтердің асқын тотығуының белсенуі жасушалы және субжасушалық мембраналар зақымдануының әмбебап механизмі болып табылады.

Қорғасынның уытты әсерінің патогенезіндегі негізгі жолдарының бірі жасушалы мембраналардың тұрақсыздануы, еркінрадикалды реакциялардың күшеюі болып табылады, ондағы липидтердің асқын тотықтарының айғайшысы қорғасын болып табылады. Липидтердің асқын тотығу процесінің ұзақ және қарқынды белсенуі, кейіннен антиотықтырғыш жүйенің жұлқиымен жүретін антиотықтырғыш ферменттердің күшейтілген шығынына алып келеді.

**Түйін сөздер:** липидтердің асқын тотығуы, антиоксидантты жүйе, қорғасын.

Представление о физиологических и патологических процессах в организме человека основывается на признании ведущей роли клеточных биомембран [1]. Биомембраны обеспечивают пространственную и структурную организацию клеток и субклеточных субстанций. Все биомембраны состоят из липидов и белка. Центральной частью биомембран считается биомолекулярный слой липидов, состоящий преимущественно из фракций фосфолипидов.

Представленный обзор посвящен роли активации перекисного окисления липидов и депрессии антиоксидантных систем организма в патогенезе токсического действия свинца.

Среди факторов, влияющих на липидную фазу биомембран, особое место отводится процессам перекисного окисления липидов (ПОЛ).

ПОЛ – это экзотермический процесс окислительной деструкции сложных органических соединений, прежде всего, липидов и фосфолипидов, протекающий как вне организма, так и в живых системах в присутствии кислорода [3], это цепная разветвленная реакция свободнорадикального окисления мембранных липидов. При определенной интенсивности ПОЛ является нормальным метаболическим процессом, который непрерывно протекает во всех органах и тканях живых организмов [4].

Процесс свободнорадикального окисления липидов в значительной степени является отражением функционального состояния клеточных и субклеточных мембран, структур, играющих важную роль в жизнедеятельности организма в целом. Их повреждение является первым звеном в цепи нарушений, вызванных действием того или иного агента, которое в дальнейшем заканчивается развитием патологического процесса.

Свободнорадикальное окисление является сложным многостадийным процессом. Для него необходимо наличие активных форм кислорода и субстратов окисления, в качестве которых выступают преимущественно ненасыщенные

жирные кислоты фосфолипидов биологических мембран. Скорость окисления увеличивается в присутствии катализаторов – ионов металлов с переменной валентностью. Независимо от того, протекает ли окисление ферментативным или неферментативным путем, выделяют следующие основные его стадии: инициирование, продолжение, разветвление и обрыв цепей окисления.

Общая скорость окисления липидов мембран определяется соотношением скоростей каждой из этих стадий. Изменение скорости одной из стадий окисления приведет к нарушению стационарности процесса, изменению общей скорости окисления, накоплению перекисей липидов, что может вызвать возникновение патологических состояний.

Н.Г. Храпова [5] рассматривает четыре основные системы, регулирующие скорость свободнорадикального окисления.

Система I – ответственная за строго определенную структурную организацию липидов и влияет на скорость реакции инициирования, продолжения и обрыва цепи.

Система II – ферменты, ответственные за образование и гибель активных форм кислорода и свободных радикалов, иницирующих окисление, и ферменты, участвующие в разложении перекисей без образования свободных радикалов в них.

Система III – регулирует обмен фосфолипидов мембран и скорость окисления путем изменения состава ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов, соотношений липид-белок, фосфолипиды-холестерин.

Система IV – вещества, выполняющие роль инициаторов, катализаторов, ингибиторов, синергистов и влияющие на стадию разветвления и обрыва цепи.

Важно отметить, что эффективность антиоксидантной защиты клетки достигается согласованностью действий всех ее звеньев. Наруше-

ние согласованности в работе антиоксидантных систем и выпадение даже одного звена антиоксидантной защиты клетки может привести к патологическому возрастанию уровня свободнорадикального окисления. В процессе ПОЛ последовательно образуется широкий спектр продуктов. К ним относятся свободнорадикальные интермедианты ПОЛ, продукты начального этапа окисления липидов (гидроперекиси), промежуточные или вторичные соединения, образующиеся в результате распада гидроперекисей (малоновый диальдегид) и конечные продукты ПОЛ – низкомолекулярные легколетучие углеводороды (этан, пентан).

При чрезмерной активации ПОЛ во многих клетках развиваются деструктивные изменения, отражающиеся на скорости клеточного метаболизма и на специфической функции ткани. Различные типы мембран по-разному реагируют на экстремальные воздействия. При облучении отмечалось максимальное возрастание уровня ПОЛ мембранных структур клеток печени крыс, в микросомальных и плазматических мембранах, в то же время в ядерных и митохондриальных мембранах активность ПОЛ была минимальной [1].

Свободнорадикальное ПОЛ представляет собой многоступенчатый цепной процесс, контролируемый защитной антиоксидантной системой. Непосредственным субстратом для него являются полиненасыщенные жирные кислоты. Одним из инициаторов ПОЛ является активная форма кислорода – супероксид-анион, который активизируется в результате многих ферментативных и неферментативных реакций в клетке при одноэлектронном восстановлении молекулярного кислорода [6].

Токсичность перекиси водорода, полученной в результате спонтанной дисмутации, связана с тем, что она, реагируя с двухвалентным железом, приводит к образованию чрезвычайно активного продукта окисления – гидроксильного радикала и других активных форм кислорода (гидроперекисного и супероксидного) [7].

Активные формы кислорода могут поступать в плазму не только из тканей, но образуются в самой плазме за счет высокого пула металлов переменной валентности. Образовавшаяся активная форма кислорода инициирует процесс перекисного окисления полиеновых жирных

кислот как непосредственно в составе фосфолипидов, так и после предварительного гидролиза последних фосфолипазой  $A_2$ . Кроме этого, генерация активных форм кислорода приводит к окислительной модификации ферментов антиоксидантной защиты. Перекись водорода ингибирует супероксиддисмутазу и глутатионпероксидазу, а супероксид-анион – каталазу, гидроксильный радикал – глутатионпероксидазу [8].

Образующиеся в результате ферментативного перекисного окисления липидов гидроперекиси представлены в основном тремя классами соединений: алифатическими гидроперекисями жирных кислот, циклическими эндоперекисями жирных кислот и гидроперекисями фосфолипидов.

Окисление гидроперекисей липидов приводит к образованию неустойчивых структур типа тетраоксидов или диоксидов, из которых получают вторичные продукты ПОЛ: альдегиды и кетоны [9].

Регулирование процессов перекисного окисления липидов осуществляется посредством трехступенчатой системы антиоксидантной защиты – антикислородной, антирадикальной, антиперекисной [10]. Адекватность защиты обеспечивается согласованностью действий всех звеньев сложной цепи защиты. Нарушение равновесия между процессами перекисного окисления липидов и активностью антиоксидантной системы приводит к лавинообразному характеру реакции переокисления, заканчивающемуся гибелью клетки [11].

К ферментам, обладающим антиоксидантным действием, относятся супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, пероксидаза и др. [12].

Антиоксиданты неферментативного действия представлены жирорастворимыми, водорастворимыми соединениями и селеном [13]. Жирорастворимые антиоксиданты ( $\alpha$ -токоферол, витамины А, К, Д<sub>2</sub>) гасят процессы свободнорадикального окисления в гидрофобных областях, а водорастворимые антиоксиданты (аскорбиновая кислота, рутин, убихинон, и др.) защищают от кислородных радикалов гидрофильные биополимеры [14].

Таким образом, установлено, что ПОЛ в физиологических условиях влияет на целый ряд процессов, протекающих в нормально ме-

таболизирующей клетке, и уравнивается антиокислительной системой, контролирующей скорость переокисления липидов. Чрезмерное перекисное окисление нарушает структурно-функциональную организацию биомембран и является одним из ведущих универсальных механизмов повреждения клетки. В силу цепного лавинообразного характера ПОЛ при нарушении контроля над этим процессом многократно усиливается эффект первичного повреждающего воздействия, а состояние антиоксидантных систем показывает возможность клетки и организма к адаптации к действующему фактору.

Как показано во многих экспериментальных и клинических работах [15], свободнорадикальное окисление играет существенную роль в патогенезе многих заболеваний, в том числе вызванных воздействием химических веществ.

Полагают, что плазматическая мембрана клеток является основной точкой приложения многих ядов. Экологические токсины различной природы оказывают дестабилизирующее действие на мембранные структуры клетки, влияют на течение ферментативных реакций на ее поверхности, изменяют барьерные и рецепторные функции мембраны, что в свою очередь приводит к нарушению метаболизма клетки. Перекисное окисление липидов, обеспечивающее физиологическое состояние клеточных мембран, нередко активизируется под действием различных токсинов. Установлено, что активация перекисного окисления липидов является универсальным механизмом повреждения клеточных и субклеточных мембран [2].

А.М. Венгеровский [16] установил, что все

токсиканты стимулируют перекисное окисление липидов, меняют количество фосфолипидов и соотношение их фракций. Для них характерны прооксидантные свойства.

Свинец относится к группе тяжелых металлов с переменной валентностью. Этой группе химических элементов отводят важную роль в способности инициировать процессы свободнорадикального перекисного окисления липидов [17]. Известны некоторые фактические результаты по изучению действия свинца и его солей на эти процессы. В своих работах С.М. Плешкова с соавт. [18] показала, что свинец способен активировать ПОЛ в эритроцитах, легких, почках и печени. В экспериментальных исследованиях [19] Н.Ж. Орманов в соавт. отмечает, что состояние антиоксидантной системы крови при воздействии свинца зависит от сроков его введения, а именно, чем длительнее введение свинца, тем ниже параметры данной системы.

Таким образом, можно сказать, что свинец вызывает многообразные клинические проявления интоксикации [20]. Одним из возможных путей в патогенезе токсического действия свинца является дестабилизация клеточных мембран, усиление свободнорадикальных реакций, где инициатором ПОЛ выступает свинец. Длительная или интенсивная активация процессов ПОЛ приводит к усиленному расходованию антиокислительных ферментов с последующим срывом антиоксидантной защиты. В этой связи новые препараты антиоксидантной фармакотерапии могут быть с успехом использованы в качестве профилактических и лечебных средств общепатогенетического действия.

### Литература

- 1 Рашупкин Д.И., Мурина М.А. Фотобиологические процессы в биомембранах при действии ультрафиолетового излучения на клетки, ткани и органы животных //Биофизика. – 1993. – Т. 38, вып. 6. – С. 1053-1068.
- 2 Черницкий Е.А., Болодон В.Н., Воробей А.В. Интенсификация ПОЛ при повреждении мембран клеток //Биофизика. – 1991. – Т. 36, вып. 5. – С. 925-928.
- 3 Шинкаренко Н.С., Алесковский В.Б. Химические свойства синглетного молекулярного кислорода и значение его в биологических системах //Успехи химии. – 1985. – Т. 3, вып. 5. – С. 215-220.
- 4 Ардаматский Н.А., Абакумова Ю.В., Корсунова Е.Н. Методика определения физиологического и патологического перекисного окисления //Экоген. – 1994. – № 4. – С. 9.
- 5 Храпова Н.Г. ПОЛ и системы, регулирующие его активность и интенсивность //Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. – М.: Наука, 1981. – С. 147-155.
- 6 Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Рахита Д.Р. и др. Утилизация активных форм кислорода и липопероксидов в крови больных инфарктом миокарда //Терапевт.архив. – 1985. – Т. 57, № 5. – С. 58-62.
- 7 Матюшин Б.Н., Логинов А.С. Активные формы кислорода: токсическое действие и методические подходы к лабораторному контролю при поражении печени //Клин.лабор. диагност. – 1996. – № 4. – С. 51.

8 Kostyuk V.A., Potapovich A.I., Strigunova E.N., Kostyuk T.V., Afanas'ev I.B. Experimental evidence that flavonoids metal complexes may act as mimics of superoxide dismutase //Arch. biochem. biophys. – 2004. – № 428(1). – P. 204-208.

9 Новиков К.Н. Перекисное окисление липидов в гепатоцитах //В кн.: Гепатцит. Функционально-метаболические свойства. – М.: Наука. –1985. – С. 146-169.

10 Дегтярева Н.В. и др. Современные подходы к оценке антиоксидантного статуса в клинико-лабораторной диагностике //Клин.лабор. диагностика. – 2008. – № 9. – С. 59.

11 Коган А.Х., Сыркин А.Л., Дриничина С.В. и др. Кислородные свободнорадикальные процессы в патогенезе ишемической болезни сердца и перспективы применения антиоксиданта Q10 (убихинона) для их коррекции //Кардиология. – 1997. – № 12. – С. 62.

12 Круглякова К.Е., Шишкина Л.Н. Общие представления о механизме действия антиоксидантов //Сб.: Исследование синтетических и природных антиоксидантов invitro и invivo. – М.: Наука, 1992. – С. 5-8.

13 Шарипов К.О. Коррекция антиокислительной системы печени соединениями селена в эксперименте //Вестник ЮК-ГМА. – 2002. – № 7. – С. 104-106.

14 Блиднецова Г.Н. Пероксидное окисление липидов, антиоксидантная система и оксид азота при токсическом повреждении печени: автореф. ... канд. биол. наук: 03.00.04. – Воронеж: Воронеж.гос. университет, 2004. – С. 22.

15 Шишкина Л.Н. Особенности функционирования физико-химической системы регуляции перекисного окисления липидов в биологических объектах разной степени сложности в норме и при действии повреждающих факторов: автореф. ... докт. хим. наук: 03.00.02. – М.: Институт биохим. физики РАН, 2003. – 38 с.

16 Венгерский А.Н., Саратикова А.С. Влияние гепатотоксинов на активность органеллоспецифических ферментов и метаболизм липидов печени //Вопросы мед. химии. – 1989. – Т. 35, вып. 3. – С. 87-91.

17 Иваницкая Н.Ф., Талакин Ю.Н. Нарушения регуляции свободно-радикального окисления в механизмах развития свинцовой интоксикации //Нарушение механизмов регуляции и их коррекция. – М., 1989. – Т.2. – С. 527.

18 Плешкова С.М., Ержанова С.С., Мищенко Т.М., Гембитская Л. Влияние факторов окружающей среды г. Алматы на перекисное окисление липидов //В кн.: Материалы IV объединенного съезда гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов, паразитологов и инфекционистов Казахстана. – 1985. – Т. II. – С. 174-176.

19 Орманов Н.Ж., Кулбалиева Ж.Ж. Состояние антиоксидантной системы крови при свинцовой интоксикации в зависимости от длительности введения ксенобиотика //Вестник Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии. – Шымкент, 2012. – № 2(59). – С. 132-134.

20 Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Морозова Я.С., Суетина Г.Н., Плахова Л.В. Свинец в системе мать-новорожденный как индикатор опасности химической нагрузки в регионах экологического неблагополучия //Гигиена и санитария. – 2002. – № 4. – С. 45-46.

## References

1 Rashhupkin D.I., Murina M.A. Fotobiologicheskie processy v biomembranah pri dejstvii ul'trafioljetovogo izlucheniya na kletki, tkani i organy zhivotnyh //Biofizika. – 1993. – Т. 38, вып. 6. – S. 1053-1068.

2 Chernickij E.A., Bolodon V.N., Vorobej A.V. Intensifikacija POL pri povrezhdenii membran kletok //Biofizika. – 1991. – Т. 36, вып. 5. – S. 925-928.

3 Shinkarenko N.S., Aleskovskij V.B. Himicheskie svojstva singletnogo molekularnogo kisloroda i znachenie ego v biologicheskikh sistemah //Uspehi himii. – 1985. – Т. 3, вып. 5. – S. 215-220.

4 Ardamatskij N.A., Abakumova Ju.V., Korsunova E.N. Metodika opredeleniya fiziologicheskogo i patologicheskogo perekisnogo okisleniya //Jekogen. – 1994. – № 4. – S. 9.

5 Hrapova N.G. POL i sistemy, regulirujushhie ego aktivnost' i intensivnost' //Biohimija lipidov i ih rol' v obmene veshhestv. – М.: Nauka, 1981. – S. 147-155.

6 Lankin V.Z., Tihadze A.K., Rahita D.R. i dr. Utilizacija aktivnyh form kisloroda i lipoperoksidov v krovi bol'nyh infarktom miokarda //Terapevt.arhiv. – 1985. – Т. 57, № 5. – S. 58-62.

7 Matjushin B.N., Loginov A.S. Aktivnye formy kisloroda: toksicheskoe dejstvie i metodicheskie podhody k laboratornomu kontrolju pri porazhenii pečeni //Klin.labor. diagnost. – 1996. – № 4. – S. 51.

8 Kostyuk V.A., Potapovich A.I., Strigunova E.N., Kostyuk T.V., Afanas'ev I.B. Experimental evidence that flavonoids metal complexes may act as mimics of superoxide dismutase //Arch. biochem. biophys. – 2004. – № 428(1). – R. 204-208.

9 Novikov K.N. Perekisnoe okislenie lipidov v gepatocitah //V кн.: Gepatocit. Funkcional'no-metabolicheskie svojstva. – М.: Nauka. –1985. – S. 146-169.

10 Degtjareva N.V. i dr. Sovremennye podhody k ocenke antioksidantnogo statusa v kliniko-laboratornoj diagnostike //Klin. labor. diagnostika. – 2008. – № 9. – S. 59.

11 Kogan A.H., Syrkin A.L., Drinicina S.V. i dr. Kislородnye svobodnoradikal'nye processy v patogeneze ishemicheskoj bolezni serdca i perspektivy primeneniya antioksidanta Q10 (ubihinona) dlja ih korrekcii //Kardiologija. – 1997. – № 12. – S. 62.

12 Kруглякова К.Е., Шишкина Л.Н. Общhie predstavlenija o mehanizme dejstvija antioksidantov //Sb.: Issledovanie sinteticheskikh i prirodnyh antioksidantov invitro i invivo. – М.: Nauka, 1992. – S. 5-8.

13 Sharipov K.O. Korrekcija antiokislitel'noj sistemy pečeni soedinenijami selena v jeksperimente //Vestnik JuKGMA. – 2002. – № 7. – S. 104-106.

- 14 Bliznecova G.N. Peroksidnoeokislenielipidov, antioksidantnaja sistema i oksid azota pri toksicheskom povrezhdenii pečeni: avtoref. ... kand. biol. nauk: 03.00.04. – Voronezh: Voronezh.gos. universitet, 2004. – S. 22.
- 15 Shishkina L.N. Osobennosti funkcionirovanija fiziko-himicheskoj sistemy reguljicii perekisnogo okislenija lipidov v biologičeskikh ob#ektah raznoj stepeni slozhnosti v norme i pri dejstvii povrezhdajushhijh faktorov: avtoref. ... dokt. him. nauk: 03.00.02. – M.: Institut biohim. fiziki RAN, 2003. – 38 s.
- 16 Vengerovskij A.N., Saratikova A.S. Vlijanie gepatotoksinov na aktivnost' organellospecificičeskijh fermentov i metabolizm lipidov pečeni //Voprosy med. himii. – 1989. – T. 35, vyp. 3. – S. 87-91.
- 17 Ivanickaja N.F., Talakin Ju.N. Narušenija reguljicii svobodno-radikal'nogo okislenija v mehanizmah razvitija svincovoj intoksikacii //Narušenje mehanizmov reguljicii i ih korrekcija. – M., 1989. – T.2. – S. 527.
- 18 Pleshkova S.M., Erzhanova S.S., Mishhenko T.M., Gembitskaja L. Vlijanie faktorov okružhajushhej sredy g. Almaty na perekisnoe okislenie lipidov //V kn.: Materialy IV ob#edinennogo s#ezda gigienistov, jepidemiologov, mikrobiologov, parazitologov i infekcionistov Kazahstana. – 1985. – T. II. – S. 174-176.
- 19 Ormanov N.Zh., Kulbalieva Zh.Zh. Sostojanie antioksidantnoj sistemy krovi pri svincovoj intoksikacii v zavisimosti ot dlitel'nosti vvedenija ksenobiotika //Vestnik Juzhno-Kazahstanskoj gosudarstvennoj farmacevtičeskoj akademii. – Shymkent, 2012. – № 2(59). – S. 132-134.
- 20 Zajceva N.V., Ulanova T.S., Morozova Ja.S., Suetina G.N., Plahova L.V. Svinec v sisteme mat'-novorozhdennyj kak indikator opasnosti himicheskoj nagruzki v regionah jekologičeskogo neblagopoluchija //Gigiena i sanitarija. – 2002. – № 4. – S. 45-46.