

Н. Н. УSOBA

СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ КИСЛОРОДА И АЗОТА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Гомельский государственный медицинский университет

Представлен углубленный анализ литературных данных по проблеме участия окислительно-восстановительных процессов в норме и патологии головного мозга.

Ключевые слова: свободные радикалы, патология головного мозга.

Современные представления о патогенезе заболеваний головного мозга свидетельствуют о полиэтиологичности и многофакторности повреждений центральной нервной системы. Начало прошлого века ознаменовалось значительным техническим прогрессом, что привело к совершенствованию диагностических методов и уточнению патогенетических механизмов болезни. Однако насколько бы разнообразны ни были причины поражения мозгового вещества, всех их объединяют вовлеченные в процесс свободные радикалы или активные формы кислорода (АФК).

Основоположником свободнорадикальной теории в медицине является Д. Харман, показавший в 1956 г. участие АФК в процессах старения [1].

Головной мозг, составляя 2% от общей массы человека, использует до 50% кислорода (O_2), который потребляется организмом. Нейроны утилизируют O_2 в десятки раз более интенсивно, чем другие клетки и ткани (350—450 мкл O_2 /г в 1 мин по сравнению с 70—90 мкл для сердца; 1,6—2,4 мкл для скелетных мышц; 9—24 мкл для фагоцитов) [2].

Биологическая роль АФК. Ключевую роль в метаболизме большинства живых существ играет O_2 . До 95—98% молекулярного O_2 расходуется на окислительный катаболизм субстратов, так как он является основным энергоакцептором в дыхательной цепи митохондрий [3—5]. Связываясь с атомом железа цитохромоксидазы, молекула O_2 подвергается четырехэлектронному восстановлению с образованием воды [5].

В аэробных клетках наблюдается неполное восстановление O_2 и образование свободных радикалов — молекул, имеющих в своем составе кислород с неспаренным электроном [2, 3]. «Утечка» 5—10% электронов на молекулярный O_2 с образованием АФК происходит в ходе последовательных реакций Хабер-Вейсса [4, 6]. В основном генерируется супероксидный анион-радикал ($O_2^{\cdot-}$), который, как полагают, является родоначальником всех других АФК в клетке [7]. Выделяют первичные, вторичные и третичные свободные радикалы [3, 8].

Первичные (природные) радикалы образуются путем одноэлектронного окисления O_2 при участии металлов с переменной валентностью. Среди них различают семихиноны (убихинон, флаво семихиноны),

$O_2^{\cdot-}$, оксид азота (NO), а также радикалообразующие молекулы — перекись водорода (H_2O_2), перекиси липидов, гипохлорит (OCl) и ионы двухвалентного железа (Fe^{2+}) [7].

Вторичные (повреждающие) радикалы образуются из H_2O_2 , липоперекисей и OCl в присутствии ионов Fe^{2+} . К ним относятся: гидроксил-анион (OH^{\cdot}) и липидные радикалы, которые участвуют в реакциях цепного окисления ненасыщенных жирнокислотных остатков фосфолипидов биологических мембран и липопротеинов плазмы крови [3, 8].

Третичными называют радикалы, которые образуются при действии вторичных радикалов на молекулы антиоксидантов и легко окисляющихся соединений, например дегидроаскорбат, феноксильные радикалы и др. [3, 8].

$O_2^{\cdot-}$ образуется при присоединении одного электрона к молекуле O_2 и является как окислителем, так и восстановителем. Так как $O_2^{\cdot-}$ несет заряд, он не способен преодолевать мембранные барьеры. Основными участками дыхательной цепи, генерирующими $O_2^{\cdot-}$, являются дыхательные комплексы I и III, а донором электронов служит убихинон и NADH-дегидрогеназа. Эти процессы происходят, главным образом, на внутренней мембране митохондрий со стороны матрикса и эффективно нейтрализуются антиоксидантным ферментом — митохондриальной супероксиддисмутазой (SOD). Однако изменение условий функционирования клетки, например реперфузия при ишемии, может приводить к нарушению этих процессов и эскалации оксидантного стресса [9].

Не менее важным источником образования $O_2^{\cdot-}$, а также H_2O_2 является активация NADPH-оксидазы, которая наблюдается преимущественно в фагоцитах крови, эндотелиоцитах, хондроцитах и астроцитах под действием таких цитокинов, как γ -интерферон (INF- γ), β -фактор некроза опухолей (TNF- β), 1β -интерлейкин (IL- 1β), а также ростовых факторов [10]. Образование $O_2^{\cdot-}$ NADPH-оксидазой фагоцитов играет важнейшую роль в бактерицидном, цитотоксическом и иммунорегуляторном эффектах [4, 8]. Активация этого фермента в нейронах может служить сигналом к апоптозу при протекании ряда заболеваний нервной системы. Предполагается участие $O_2^{\cdot-}$ NADPH-оксидазы пре- и постсинаптических мембран в механизмах формирования синаптической пластичности и памяти [9].

Совместно с другими АФК $O_2^{\cdot-}$ участвует в детоксикации ксенобиотиков в комплексе микросомальных монооксидаз макрофагов [3, 6, 8]. При активации ксантинооксидазной системы генерируется $O_2^{\cdot-}$, необходимый для процессов клеточной пролиферации, регуляции мышечного тонуса и метаболизма железа, путем экспрессии редоксчувствительных генов [7].

$O_2^{\cdot-}$ выделяется также при синтезе простагландинов (Pg) как по циклооксигеназному пути — в процессе превращения PgG_2 в PgH_2 , так и по липооксигеназному пути — при синтезе оксикислоты из гидроперекиси арахидоновой кислоты. Это происходит под контро-

аксонов и дендритов, адгезии нервных клеток, везикулярном транспорте и синаптической передаче [9].

Свободные радикалы принимают непосредственное участие в нейротрансмиссии. Так, в головном мозге существуют «нитроергические» нервы, продуцирующие NO и влияющие на функцию большого количества нейронов, расположенных около синапса, модулируя эффекты парасимпатического и симпатического отделов нервной системы. Можно полагать, что NO угнетает симпатическую активность как на центральном, так и на периферическом уровне [28]. Кроме того АФК модулируют передачу нервного импульса за счет редокс-регуляции ионотропных NMDA-рецепторов по механизму отрицательной обратной связи, окисляя SH-группы в фенциклидиновом и глутаминовом сайтах и приводя к подавлению их функции [7]. Также они регулируют активность метаболитных глутаминовых рецепторов, изменяя способность связывания лигандов в синаптических структурах, образование вторичных мессенджеров и активность ключевых регуляторных ферментов в нейронах, что лежит в основе синаптической пластичности головного мозга. АФК модулируют активность белков, участвующих в формировании долговременной памяти, таких как регулируемая внеклеточная сигнальная киназа (ERK), протеинфосфатаза V_2 (кальцинейрин) и фактор транскрипции (NF- κ B) [9].

Устойчивость нейронов и астроцитов к действию различных окислителей отличается. Нейроны более устойчивы к действию H_2O_2 , астроциты — к окислению, индуцируемому OH^\cdot [29].

Таким образом, АФК оказывают огромное влияние на функционирование организма как в норме, так и при патологии. В связи с массивным потоком молекулярного O_2 через нервную ткань и более активным метаболизмом в ней, здесь особенно важно поддержание баланса между образованием свободных радикалов и факторами антиоксидантной защиты, что определяет значимость вклада изменений в этой системе в патогенез нервных болезней.

Антиоксидантные системы организма. Антиоксиданты — это вещества различной химической природы, обладающие способностью тормозить и уменьшать интенсивность свободнорадикального окисления, нейтрализовать АФК путем обмена подвижного атома водорода (в большинстве случаев) на кислород [24].

К группе антиоксидантов относят три класса веществ [30]:

- антиоксидантные ферменты — SOD, каталаза, ферменты системы глутатиона (GSH) и другие;
- низкомолекулярные антиоксиданты — «ловушки» свободных радикалов, которые могут быть жирорастворимыми (токоферол, каротиноиды) и водорастворимыми (глутатион, аскорбиновая кислота, мочевиная кислота, убихинон, билирубин), некоторые аминокислоты (цистеин, метионин, тирозин) и содержащие их белки и многие др. [24, 31];

- хелаторы, которые препятствуют участию ионов металлов с переменной валентностью в образовании свободных радикалов.

Ткани и жидкости организма содержат вышеперечисленные компоненты в различных соотношениях [30]. Жирорастворимые антиоксиданты осуществляют свои функции в биологических мембранах, водорастворимые — в цитозоле клеток, межклеточной жидкости, плазме крови, лимфе [24, 31].

Одним из основных ферментов антиоксидантной защиты является SOD, катализирующая реакцию дисмутации O_2^\cdot до H_2O_2 и воды, которая содержится в клетках всех аэробных организмов [32, 33]. Существует три типа SOD: цитозольная медь-цинкзависимая (Cu/Zn-SOD), митохондриальная марганецзависимая (Mn-SOD) и экстрацеллюлярная медь-цинкзависимая (EC-SOD) [24, 34]. Каталитический цикл этих ферментов включает восстановление и окисление иона металла на активном центре. Скорость реакции чрезвычайно высока и лимитируется только диффузией O_2^\cdot [24].

Цитоплазматическая Cu/Zn-SOD является гомодимерным ферментом, который имеется в тканях в достаточном большом количестве. В головном мозге он составляет от 0,5 до 1% водорастворимых белков [34]. В нормальной ткани при невысоком уровне генерации O_2^\cdot фермент находится в агрегированной форме и обладает низкой удельной активностью. При увеличении субстратного обеспечения его активность растет за счет увеличения диссоциации агрегированных форм до функционально активных мономеров. Процессы активации и инактивации SOD регулируют текущую концентрацию первичных и вторичных радикалов и уровень их взаимодействия с сигнальными системами [14].

Митохондриальная Mn-SOD представляет собой индуцибельный фермент, активность которого регулируется провоспалительными цитокинами [34].

EC-SOD является гомотетрамерным гликопротеином и экспрессируется внеклеточно, присоединяясь к тканям посредством имеющегося в ее молекулярном составе гепаринсвязывающего домена, специфичного к гепаринсульфатпротеогликану, локализованному в гликокаликсе на плазматической мембране, в экстрацеллюлярном матриксе [31]. Ее активность составляет 18—48% общей активности SOD в организме, формируя защитный антиоксидантный потенциал внеклеточного пространства [31]. Для эффективной работы SOD необходимы низкомолекулярные антиоксиданты и пероксидазы [3].

Каталаза является внутриклеточным тетрамерным белком, участвующим в расщеплении H_2O_2 , и относится к числу ферментов с наиболее высоким числом оборотов [32, 33]. Скорость реакции каталазы определяется скоростью диффузии и не требует энергии для активации [29]. Она находится преимущественно в пероксисомах. Внеклеточно регистрируют ее незначительные концентрации [29].

Тиолдисульфидная система антиоксидантной защиты состоит из редокс-белков, активность которых обусловлена участком в виде аминокислотной последовательности с одним или двумя тиолами [35]. В клетке имеются тиоредоксиновая и глутатионредуктазная системы, в состав которых входят серосодержащие аминокислоты, такие как цистеин, цистин, метионин [29]. Они выступают в роли «ловушки» свободных радикалов, обладают антиперекисным действием, участвуют в реактивации окисленных форм таких биоантиоксидантов, как аскорбиновая кислота и токоферол [36].

Главной мишенью АФК в белках являются SH-группы цистеинов, которые могут быть окислены с образованием сульфениковой, сульфениковой и сульфониновой кислот. Сульфениковая кислота восстанавливается через образование дисульфидных связей между SH-группами белка и путем реакции между цистеинами и низкомолекулярными тиолами, а смешанные дисульфиды — в реакции с участием глутаредоксина (Grx) и Trx. S-глутатиолирование белков является важным механизмом регуляции их активности [9]. Переход SH-групп к форме сульфениковой и сульфониновой кислот необратим и приводит в последующем к их протеасомальной деградации [9, 35].

Основной мобильный фонд сульфгидрильных групп представляет собой GSH (трипептид L-глутамил—L-цистеинил—глицин), который содержится во всех клетках животных и человека, являясь важным водорастворимым эндогенным антиоксидантом [24, 32]. GSH содержит нетипичную гамма-связь между глутамином и цистеином, восстановителем которого является тиольная группа цистеинового остатка. Внутриклеточный пул GSH включает в себя его восстановленную (GSH) и окисленную (GSSG) формы, смешанные дисульфиды (GS-S-белок), тиозиферы [37]. GSH совместно с GSHP, глутатионтрансферазой (GSHT), глутатионредуктазой (GSHR) и NADPH образуют глутатионовую антиперексидную систему [37].

GSH обеспечивает нормальное течение ряда метаболических реакций. Он поддерживает активность биологических мембран, участвует в синтезе ДНК, простагландинов, белка, модулирует его конформационное состояние, регулирует активность ферментов. GSH принимает участие в процессах детоксикации ксенобиотиков и передаче нервного импульса [37]. Он устраняет избыток перекисных соединений при действии селензависимой (в случае H_2O_2) или селеннезависимой (в случае органических перекисей) GSHP [37].

GSHP (гомтетрамер, содержащий атомы селена) является одним из важнейших компонентов антиперексидной ферментной системы клетки и функционирует главным образом в цитозоле клетки [37]. GSHP обезвреживает H_2O_2 в цитозоле и митохондриях и имеет большее сродство к H_2O_2 , нежели каталаза [25, 37]. GSHT конъюгируют с GSH и наиболее цитотоксичными продуктами перекисного окисления. В цито-

золе ведущую роль играет GSHP (68%), а в ядре — GSHT (86%) [37]. Соотношение между восстановленным и окисленным GSH (GSH/GSSG) является индикатором клеточного редокс-гомеостаза и важной детерминантой редокс-потенциала, который коррелирует с биологическим статусом клетки, достигая при пролиферации — 240 мВ, при дифференцировке — 200 мВ, а при апоптозе — 170 мВ [35].

Trx — низкомолекулярный белок, который имеет в своей структуре активный дитиол/дисульфидный участок и обладает оксидоредуктазной активностью. В настоящее время семейство Trx включает более 10 белков [35]. Белки могут находиться как во внутри-, так и во внеклеточном пространстве. Показано, что наиболее высокая экспрессия гена Trx2 обнаружена в мозге. Кроме сохранения дитиол/дисульфидной структуры белков, Trx выполняют роль ростового фактора, кофактора ферментов, осуществляют регуляцию активности ряда транскрипционных агентов, например ASK-1, контролируют механизмы апоптоза [35].

Grx — семейство GSH-зависимых оксидоредуктаз с низкой молекулярной массой. Grx функционально сопряжены с GSHR и с соотношением GSH/GSSG [35].

Пероксиредоксины образуют суперсемейство Se-независимых пероксидаз и осуществляют ферментативную деградацию H_2O_2 , OH^\cdot , $ONOO^\cdot$. Кроме того, они препятствуют развитию апоптоза, усиливают антиоксидантный эффект и оказывают регулирующее действие на клеточную пролиферацию [35].

Среди белков плазмы необходимо отметить церулоплазмин — транспортную форму меди и универсальный внеклеточный антиоксидант. Он проявляет в крови SOD-подобную активность, окисляет разные субстраты (биогенные амины, полиамины, полифенолы) и превращает Fe^{2+} в Fe^{3+} [24, 32].

Аскорбиновая кислота является важным экзогенным водорастворимым антиоксидантом. Она способна окисляться в дегидроаскорбиновую кислоту и образовывать вместе с ней окислительно-восстановительную систему, которая связана с GSH и токоферолом, принимая участие в микросомальном окислении, стимулируя активность цитохромов, а также процессы гидроксилирования [24]. Восстановление ее окисленной формы в клетке осуществляется путем переноса электронов различными редуктазами (NADH-дегидроаскорбатредуктаза, GSH-дегидроаскорбатредуктаза) от NADH или GSH соответственно [28].

Система аскорбиновой кислоты играет важную роль в осуществлении антиоксидантной защиты головного мозга. Концентрация ее во внеклеточной жидкости мозга и ликворе на порядок выше, чем в плазме крови. Аскорбиновая кислота преимущественно накапливается в нейронах (до 10 ммоль). В астроцитах же ее внутриклеточная концентрация не превышает 1 ммоль и находится преимущественно в форме дегидроаскорбата. Концентрация аскорбиновой кислоты в мозге крыс повышается при травме, ишемии и реперфузии [28].

Наиболее адекватным синергистом и практически повсеместным спутником аскорбиновой кислоты, особенно у растений, является система фенольных соединений. Антиоксидантные свойства фенолов связаны с наличием в их структуре слабых гидроксильных групп, которые легко отдают свой атом водорода при взаимодействии с АФК, превращаясь в малоактивные феноксильные радикалы [5]. Их восстановление осуществляется по двум механизмам — с участием редуктазы и аскорбиновой кислоты [28]. В организме человека синтезируется ряд фенольных соединений: производные пирокатехина (адреналин, норадреналин, дофамин), триптофан, фенилаланин, токоферол, витамин К, убихинон, тиреоидные и стероидные гормоны [24]. Убихинон или коэнзим Q локализован преимущественно в мембранах митохондрий. Он принимает участие в транспорте электронов по дыхательной цепи на участке между флавиновыми ферментами и цитохромами, непосредственно реагирует с АФК и стабилизирует мембраны [24]. В митохондриях убихинон выполняет функции основного как прооксиданта, так и антиоксиданта, в зависимости от его состояния — восстановленного или окисленного [7]. Данные о вовлечении тиреоидных гормонов в процессы свободнорадикального окисления противоречивы. Так, при гипертиреозе наблюдается накопление в крови диеновых конъюгатов, что свидетельствует об интенсификации ПОЛ, но увеличение активности СОД в эритроцитах и каталазы крови говорит об антиоксидантной активности этих гормонов [38]. Они способны модифицировать свободнорадикальное повреждение белков, липидов и нуклеиновых кислот, повышая активность SOD, GSHP и GSHR [39]. Показано антиоксидантное действие 17β -эстрадиола, которое опосредуется через активацию eNOS и белков теплового шока [40].

Мелатонин обладает протективными свойствами в отношении свободнорадикального поражения белков, ДНК и липидов. Он способен связывать АФК (OH^{\cdot} , свободный O_2 , ONOO^{\cdot} и т. д.) и стимулировать активность антиоксидантной системы (SOD, GSHP, GSHR и др.) [41].

Среди жирорастворимых антиоксидантов наиболее значимым является α -токоферол [5]. Он выполняет функции донатора водородных ионов и ограничителя свободнорадикальных реакций, стабилизирует мембранные структуры, угнетает образование липоперексидов. Молекулы токоферола локализуются во внутренних мембранах митохондрий, поддерживают функциональную целостность внешней цитоплазматической мембраны клеток [24].

Для образования серосодержащих биомолекул, нормализации функционально-структурных свойств мембран, связывания и обезвреживания эндогенных веществ и ксенобиотиков необходим β -каротин. Он тормозит превращение сульфгидрильных групп в дисульфидные, благодаря наличию двойных связей в молекуле, обладает антимуtagenным действием. Со-

отношение концентрации β -каротина и токоферола в организме человека составляет 1:20 [24].

Содержание и качественные соотношения антиоксидантов различаются не только в тканях и биологических жидкостях, но и в разных компартментах клетки. Например, содержание GSH в цитоплазме гепатоцитов крысы составляет 8,2 ммоль, а в митохондриях этих же клеток — 11,0 ммоль. Различные клетки одной и той же ткани также значительно отличаются по содержанию антиоксидантов: цитоплазма нейронов человека содержит GSH в концентрации 2,5 ммоль, в астроцитах она составляет 8,0 ммоль [35].

Во внеклеточных структурах важное значение имеют восстановленные формы GSH, аскорбиновой кислоты, а также белки-транспортёры металлов переменной валентности (трансферрин, лактоферрин, ферритин, гемопексин, гаптоглобин, альбумин) [31]. В плазме крови АФК нейтрализуются токоферолами, аскорбиновой кислотой, биофлавоноидами, мочевиной и мочевой кислотой [24, 31].

Активность некоторых антиоксидантов организма, например мелатонина, имеет циркадный ритм [39]. Показано, что слюна проявляет максимум антиоксидантной активности в ранние утренние часы [42].

Таким образом, в организме имеется ряд антиоксидантных систем, обеспечивающих многоуровневую защиту клеточных структур от действия АФК и регуляцию процессов метаболизма.

Участие нарушений редокс-гомеостаза в формировании патологии головного мозга. Инсульт является второй—третьей по частоте причиной в общей структуре смертности и первой — в первичном выходе на инвалидность [2].

Ишемия головного мозга включает в себя ряд патохимических процессов, начинающихся с нарушения перфузии. Развитие клеточных реакций базируется на изменении энергетического метаболизма клеток с последующим запуском глутаматкальциевого каскада [2]. Он проходит три этапа: индукции, амплификации и экспрессии с формированием в конце процесса зоны инфаркта мозга (ИМ) [2]. Общепринятым считается участие АФК в патологии на этапе экспрессии ишемического повреждения головного мозга [2]. Согласно литературным данным, основными источниками АФК при ИМ являются нарушенные процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях с восстановлением кислорода по одноэлектронному пути и образованием всего спектра АФК, активация цикла арахидоновой кислоты, при реперфузии — стимуляция ксантиоксидазной реакции [2]. Происходит повреждение Na^+ , K^+ -АТФазы и тирозингидроксилазы с последующим нарушением ионного транспорта и биосинтеза катехоламинов. В условиях ишемии мозга наблюдается снижение активности моноаминоксидазы на 20—30%, что может способствовать повышению уровня АФК в мозге за счет неферментативного окисления катехоламинов. Чрезмерная продукция дофамина при ишемии и дофаминергическая

гиперреактивность в ходе рециркуляции в ишемическом очаге также играют существенную роль в гибели нейронов [43].

Процессы глутаматной токсичности и оксидантно-го стресса в головном мозге тесно взаимосвязаны и образуют взаимоотноотягающие порочные круги. АФК ингибируют в астроцитах глутаминсинтетазу, затрудняя обратный захват и метаболизм глутамата, что усугубляет и пролонгирует его действие в синаптической щели. Это в свою очередь приводит к стимуляции реакций глутаматкальциевого каскада с активацией NOS [2].

Высвобождение NO при ишемии головного мозга имеет двойной эффект. С одной стороны, повышается активность eNOS с развитием нейропротективного эффекта за счет вазодилатации, ингибирования агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов, а также из-за ретроградной блокады NMDA-рецепторов. С другой стороны, ишемия и цитокины стимулируют активацию iNOS и способствуют отсроченным нейрональным повреждениям при инсульте. Цитотоксический эффект NO реализуется при взаимодействии с O_2^- , что приводит к образованию ONOO⁻. Вероятнее всего, NO может оказывать нейропротективный эффект на начальном этапе возникновения ишемии, но вместе с тем проявлять нейротоксическое действие во время реперфузии [18].

В условиях гипоксии в ответ на изменение активного транспорта, мембранного потенциала и стимуляции рецепторов АФК происходит индукция генов раннего реагирования (с *fos*, с *jun*, *krox-20*) с активацией механизмов апоптоза. Увеличение содержания белка с *fos* приводит к преобладанию гибели клеток по типу апоптоза, снижение — к гибели клеток по типу некроза [7].

Развитие ИМ может провоцировать гипергомоцистеинемия, которая также вызывает развитие оксидантного стресса из-за снижения активности антиоксидантных ферментов и увеличения продукции O_2^- . При этом в периферических сосудах за счет взаимодействия с O_2^- снижается концентрация NO и повышается ONOO⁻, что приводит к повреждению мембран и развитию эндотелиальной дисфункции [16].

В острый период мозгового инсульта выявляется зависимость характера нарушений от баланса анти- и прооксидантов, в частности первичных и вторичных продуктов АФК, SOD и GSHP [44].

Согласно литературным данным, в первые дни ИМ наблюдался рост активности SOD, затем его динамика зависела от тяжести течения процесса. Функциональная активность каталазы не изменялась [36, 45, 46]. Возрастала скорость реакций с участием системы GSH [47]. Согласно другим источникам, происходило угнетение ферментативного звена антиоксидантной системы со снижением активности SOD [48, 49], каталазы [45] и компонентов GSH системы [50]. Наблюдалось окисление SH-групп белковой и небелковой природы с изменениями их конформа-

ционной структуры [36, 51]. В крови снижалась концентрация восстановленных и увеличивалось содержание окисленных форм аскорбиновой кислоты [32, 36]. Уменьшалось количество токоферола в крови [45] и ликворе [46], увеличивалась концентрация мочевой кислоты [30].

В острый период ИМ отмечалось усиление ПОЛ, содержание первичных продуктов в большей степени возрастало по сравнению с уровнем вторичных продуктов [45, 50—52]. При легком ИМ показатели ПОЛ нормализовывались к 7-м суткам; при средней и тяжелой степени заболевания количество продуктов ПОЛ достигало нормы к концу острого периода. При кардиоэмболическом ИМ восстановление антиоксидантного депо отмечалось к концу острейшего периода, однако носило нестойкий характер, а при атеротромботическом и лакунарном подтипах ИМ эндогенный антиоксидантный фон повышался до уровня контрольных величин к 21-му дню заболевания [53].

Реабилитационный период у больных, перенесших церебральный инсульт, характеризовался существенным усилением интенсивности липопероксидации в тромбоцитах, выразившимся в увеличении содержания в клетках первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ. Снижалась активность SOD и каталазы в тромбоцитах, а также общая антиокислительная активность плазмы крови, особенно у больных с тяжелым инсультом [54, 55]. У пациентов с последствиями ИМ сохранялось состояние хронического окислительного стресса с повышением ПОЛ и снижением активности антиоксидантных ферментов [48]. Интересно, что уровень вторичных продуктов ПОЛ у больных с ИМ и артериальной гипертензией был в несколько раз выше, чем у нормотензивных пациентов, перенесших ИМ [56].

Внутричерепное кровоизлияние при инсульте в настоящее время занимает менее 25%, однако молодой возраст больных и тяжелые исходы сохраняют его актуальность для дальнейших исследований. При мозговых кровоизлияниях также было выявлено увеличение ПОЛ в крови и ликворе [25]. Особое значение в повреждении ткани мозга имеют выделяемые излившейся кровью ионы Fe^{2+} [57].

При субарахноидальном кровоизлиянии вначале происходит быстрая инактивация NO под влиянием гемоглобина, что вызывает за счет острого вазоконстрикторного эффекта нейрональное повреждение; это потенцирует прокоагуляционный эффект тромбоцитов и комплемента в субарахноидальном пространстве [40].

Сегодня особенно актуальна проблема хронической ишемии мозга. При старении повышается чувствительность липидов мозга к окислительной деструкции. Старение сопровождается резко выраженным повреждением митохондриальной ДНК, степень которого в 10 раз выше, чем ядерной ДНК [29]. Нарушение структуры нуклеиновых кислот приводит к синтезу мутантных форм белков, в том числе ферментов системы

тканевого дыхания, что в свою очередь способствует дополнительной генерации АФК [58].

Окислительная модификация различных внутриклеточных белков, включая ключевые ферменты и структурные белки, сопровождается нейрофибриллярной дегенерацией нейронов мозга при болезни Альцгеймера, нарушением их структуры и гибелью. Нитрование тирозиновых остатков играет важную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, что сопровождается инактивацией тирозингидроксилазы и нарушением метаболизма дофамина. Параллельно наблюдается окисление цистеиновых остатков фермента, что также сопряжено с его инактивацией [29, 58].

При хронической ишемии мозга наблюдается активация ПОЛ со снижением антиоксидантной активности, повышается уровень окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови [59]. На фоне снижения потенциала антиоксидантной системы организма, обусловленного падением активности SOD, следует отметить тенденцию к повышению уровня церулоплазмина [32]. Также при дисциркуляторной энцефалопатии выявлено выраженное увеличение активности GSHT в эритроцитах и плазме [47]. В настоящее время ведущая гипотеза атерогенеза базируется на предположении, что существует подфракция ЛПНП, более подверженная окислению, чем их основной пул. Имеются данные о потенцирующем влиянии окисленных ЛПНП на тромбообразование. Они повышают сосудистый тонус артерий, угнетая продукцию NO, нарушая обмен ионов Ca^{2+} , а также секрецию эндотелием простагландинов и эндотелина, вызывают повреждение или дисфункцию эндотелия [33, 60].

Установлена ведущая роль свободнорадикальных процессов в развитии демиелинизирующих заболеваний нервной системы, в частности рассеянного склероза. Показано, что непосредственное разрушение миелина происходит макрофагами, клетками-киллерами и фагоцитами, которые под влиянием провоспалительных цитокинов выделяют АФК [61]. Свободные радикалы вызывают эскалацию ПОЛ в липидном слое миелина и истощают антиоксидантную систему. Наряду с повреждением миелина, с помощью выделяемых микроглией и макрофагами АФК, разрушаются демиелинизированные аксоны [61]. Свободные радикалы стимулируют апоптоз и эксайтотоксическое повреждение нейронов, тем самым замыкая «порочный круг» патологических реакций, усиливая гибель олигодендроцитов и аксональную дегенерацию. Отмечают, что в разные периоды течения рассеянного склероза про- и антиоксидантные показатели отличаются, что свидетельствует о неоднородности редокс-статуса головного мозга при данной патологии [61].

Не вызывает сомнений участие АФК в патогенезе воспалительных заболеваний головного мозга, в основе которых лежит развитие инфекционно-обусловленного окислительного стресса [62].

Таким образом, АФК являются неотъемлемой частью нормального функционирования живого организ-

ма, в том числе и его важнейшей подсистемы — головного мозга.

Совместно с антиоксидантами АФК формируют редокс-гомеостаз организма, определяющий скорость и характер протекания биологических процессов на разных уровнях с целью максимальной адаптации макроорганизма к условиям окружающей среды.

Безусловно участие нарушений редокс-гомеостаза в патогенезе всех известных заболеваний головного мозга, однако компоненты, преимущественно задействованные при той или иной патологии, различны, зависят от этиологического фактора и зачастую не до конца изучены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harman D. // *J. Gerontol.*— 1956.— № 11.— P. 298—300.
2. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга.— М., 2001.
3. Сазонтова Т. Г., Архипенко Ю. В. // *Патол. физиология и эксперим. терапия.*— 2007.— № 3.— С. 2—18.
4. Брель Ю. И., Карпенко Ю. А., Мозорева В. А. // *Сб. науч. статей Республиканской науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы медицины» и 16-й итоговой науч. сессии Гомельского гос. ун-та.*— Гомель, 2007.— Т. 1.— С. 71—74.
5. Румянцова С. А., Кравчук А. А., Силина Е. В. // *Леч. врач.*— 2006.— № 5.— С. 39—44.
6. Владимиров Ю. А., Азизова О. А., Деве А. И. и др. *Свободные радикалы в живых системах.*— М., 1991.
7. Губский Ю. И., Беленичев И. Ф., Левицкий Е. Л. и др. // *Журн. АМН Украины.*— 2008.— Т. 14, № 2.— С. 203—217.
8. Владимиров Ю. А. // *Вестн. РАМН.*— 1998.— № 7.— С. 43—51.
9. Питлик Т. Н., Булай П. М., Денисов А. А. и др. // *Нейрохимия.*— 2009.— Т. 26, № 2.— С. 104—110.
10. Baechurin S. O., Grigoriev V. V., Drany O. A., et al. // *J. Neurochem.*— 1999.— Vol. 73, № 3.— P. 143—153.
11. Boldyev A., Bulygina E., Yeneva M. // *Ann. NY Acad. Sci.*— 2003.— Vol. 986.— P. 611—612.
12. Corten S. // *J. Neurochem.*— 2000.— Vol. 75, № 1.— P. 1986—1996.
13. Суслина З. А., Максимова М. Ю., Федорова Т. Н. // *Неврологич. журн.*— 2007.— № 4.— С. 4—7.
14. Милякова М. Н., Шабанов В. В. // *Биомед. химия.*— 2006.— Т. 52, вып. 2.— С. 130—137.
15. Noble M., Mayer-Proschel M., Proschel C. // *Antioxid. Redox. Signal.*— 2005.— Vol. 7, № 11—12.— P. 1456—1467.
16. Faraci F. M., Lentz S. R. // *Stroke.*— 2004.— Vol. 35, № 2.— P. 345—347.
17. Мойбенко А. А., Досенко В. Е., Нагибин В. С. // *Патол. физиология и эксперим. терапия.*— 2005.— № 3.— С. 17—26.
18. Череповский А. В., Никулин С. В., Дубиков А. И. и др. // *Вопр. биол. медицины и фармакологич. химии.*— 2005.— № 1.— С. 3—7.
19. Гурин В. Н., Кульничский В. А., Чумак А. Г. *Роль монооксида азота в процессах жизнедеятельности.*— Минск, 1998.
20. Максимович Н. Е. *Роль оксида азота в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений мозга.*— Гродно, 2004.
21. Максимович Н. Е., Зинчук В. В., Маслаков Д. А. // *Вестн. НАН Беларуси. Сер. мед. наук.*— 2005.— № 2.— С. 54—57.
22. Гурин А. В. // *Успехи физиол. наук.*— 1997.— Т. 28, № 1.— С. 53—58.
23. Нечипуренко Н. И. // *Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: Сб. науч. тр. / Под ред. А. Ф. Сменяновича, И. П. Антонова.*— Минск, 2002.— Вып. 4.— С. 132—140.
24. Казимирко В. К., Мальцев В. И., Бутылин В. Ю. и др. *Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия.*— Киев, 2004.
25. Биленко М. В. *Ишемические и реперфузионные повреждения органов.*— М., 1989.