

УДК 616.45—001.1/3.577.3

В. А. Барбой

Роль перекисного окисления в механизме стресса

Известны следующие два основных типа окислительных реакций, сопровождающихся переносом электронов с окисляющихся субстратов на кислород: оксидазные — без присоединения кислорода к субстрату, и оксигеназные — с присоединением молекулярного или атомарного кислорода (соответственно ди- и монооксигеназные реакции) к субстрату окисления [11, 19]. В условиях организма эти окислительные реакции катализируются соответствующими ферментами: оксидазами, моно- и диоксигеназами. Оксигеназные реакции могут протекать в органических и биологических субстратах и без участия ферментов. Промежуточными продуктами оксигеназной реакции являются перекиси и эпоксиды, поэтому этот тип окислительных реакций квалифицируется также как перекисное окисление (ПО).

Наличие растворенного молекулярного кислорода в биологических жидкостях организма и его повсеместный и постоянный контакт с легкоокисляемыми органическими соединениями создает благоприятные условия для развития неферментативных цепных реакций аутопероксидации, сопровождающихся деструкцией биологических структур. Однако высокий энергетический барьер активации этих реакций (117—118 ккал/моль) препятствует развитию их при температуре тела (36—38 °C). Преодоление температурного барьера возможно при наличии активных форм кислорода (радикалов, перекисей и т. п.), играющих роль аутокатализаторов [12]. В биологических системах любого уровня организации постоянно имеется некоторое количество активных продуктов — инициаторов ПО. Это — свободные радикалы $O_2^{\cdot-}$, $\cdot OH$, перекись водорода, образующиеся, в частности, в результате ионизации, вызванной компонентами радиационного фона, в качестве побочных продуктов функционирования электрон-транспортных цепей митохондрий и эндоплазматического ретикулума, ферментативных оксигеназных реакций, катализируемых циклооксигеназами, липоксигеназами, ксантиноксидазами и другими ферментами [11, 25, 41]. Наличие активаторов ПО создает реальную опасность в биологических системах каталитически ускоряющихся цепных реакций аутопероксидации с окислительной деструкцией важнейших компонентов системы [15, 30, 52].

Все компоненты клеточной системы в той или иной мере подвержены ПО, но с наибольшей скоростью это окисление идет в липидных (фосфолипидных) структурах, прежде всего в липидном бислое мембран. Однако и другие структуры, в том числе хроматин ядра, подвергаются влиянию непосредственного развития ПО (например, азотистые основания ДНК) и проникновения активных продуктов ПО липидов из мембран.

Можно предполагать, что опасность перекисной деструкции живых систем возникла на ранней стадии биологической эволюции — в период постепенной смены первоначальной восстановительной атмосферы Земли окислительной, т. е. после накопления свободного кислорода как продукта фотосинтеза. Этот переход совершился около 3,2 млрд. лет назад [38] и поставил живые системы, сложившиеся в восстановительных условиях, перед необходимостью приспособиться, выработать за

щиту от токсического действия кислорода или погибнуть. Все ныне существующие организмы, начиная от самых примитивных, снабжены антиоксидантными механизмами разной сложности, препятствующими развитию свободнорадикальных реакций ПО липидов. Система митохондриального электронного транспорта обеспечивает постепенное четырехэлектронное восстановление молекулы O_2 (биологическое окисление) с использованием 80—90 % освобождающейся энергии для синтеза макроэргов (фосфорилирование). Образующиеся при ее работе активные продукты ($O_2^{\cdot-}$, H_2O_2) надежно инактивируются антиоксидантными ферментами супероксиддисмутазой — СОД и каталазой соответственно. Перекиси липидов в биомембранах устраняются глутатионпероксидазой [11, 21, 43, 45]. Защита от $\cdot OH$, наиболее активного и короткоживущего из инициаторов ПО липидов, обеспечивается наличием в липидном бислое мембран антиоксидантов α -токоферола, а также убихинона, ретиналя [10, 13, 47, 54]. В омывающих мембраны биологических жидкостях содержатся водорастворимые антиоксиданты (АО) — глутатион, цистеин, аскорбиновая кислота, низкие концентрации СОД и каталазы, ограничивающие ПО липидов. Наконец, имеет значение нормальная структура липидного бислоя мембран, в которой пространственно разобщены наиболее легкоокисляющиеся молекулы полиеновых жирных кислот [10, 11, 21].

Наличие высокоэффективной многоуровневой АО-системы удерживает процесс ПО липидов в биомембранах, клетках, тканях на низком стационарном уровне, не препятствующем нормальной жизнедеятельности. Более того, ПО липидов участвует в реализации таких важных биологических процессов, как деструкция ксенобиотиков в эндоплазматическом ретикулуме (прежде всего клеток печени), фагоцитоз [25, 55], окислительная разборка избыточных мембранных структур [12, 26], биосинтез простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов, простаглицлинов [11, 49, 50] и т. п.

Окислительное и антиоксидантное звенья равновесия являются, таким образом, важными составляющими гомеостаза организма. Для полноты изучения состояния и поддержания равновесия необходим учет каждого из его компонентов и их соотношения. К числу окислительных компонентов равновесия относятся молекулярный кислород, $O_2^{\cdot-}$, $\cdot OH$, H_2O_2 , гидроперекиси, органические перекиси, эпоксиды, легкоокисляющиеся субстраты (полиеновые жирные кислоты), окислительные ферменты и свободные ионы металлов переменной валентности. В состав АО-компонентов равновесия входят АО-ферменты, жирорастворимые АО-компоненты мембран (токоферол, убихиноны, ретиноиды, каротиноиды, фенольные соединения), водорастворимые АО (тиоловые соединения, аскорбат, гистамин, водорастворимые фенолы), ионы селена (свободные и связанные с АО-ферментами) [10—12, 54].

Структура окислительного равновесия, как видно, достаточно сложна, учет всех его компонентов представляет непростую задачу. Но возможна интегральная оценка соотношения про- и антиоксидантных агентов, позволяющая быстрее и эффективнее заметить тенденции изменений ПО липидов. К числу таких интегральных показателей относятся, по результатам наших исследований, интенсивность спонтанной хемилюминесценции (СХЛ) биологических жидкостей и клеток — показатель, характеризующий состояние равновесия. Он стабилен для особей одного вида, пола и возраста и наиболее быстро из других реагирует на сдвиги АО-равновесия [4, 5, 7, 32].

В реальных условиях жизнедеятельности, несмотря на хорошую сбалансированность про- и антиоксидантных стимулов и стабильность окислительного равновесия на минимальном уровне, постоянно сохраняется потенциальная опасность сдвига равновесия за счет активации ПО липидов и аутокаталитического возрастания количества его продуктов. Напряженная деятельность, нарушения, возникающие в работе органов и систем, независимо от причин, их вызывающих, сопровож-

даются усилением окислительных процессов, чреватые сдвигом равновесия влево. АО-системы организма в своей совокупности обладают значительной буферной емкостью. При легких и непродолжительных напряжениях усиление ПО липидов блокируется ими и внешне не проявляется. Лишь при тяжелом и продолжительном состоянии напряжения, в особенности ведущем к патологии, резервная мощность АО-систем оказывается уже недостаточной для полной компенсации усилившегося ПО липидов, соотношение изменяется в пользу прооксидантных факторов и окислительная деструкция вносит таким образом свой вклад в развивающийся патологический процесс.

Исследования последних двух-трех десятилетий выявили существенную роль активации ПО липидов (увеличения концентрации его продуктов и снижения количества АО и их активности) в механизме реакции организма на самые различные экстремальные воздействия: высокие физические нагрузки и гиподинамию [9, 26, 27], гипероксию и гипоксию, ишемию [26—28], гипер- и гипотермию [5, 32] ожоговую болезнь [7], воздействие ионизирующей радиацией [5, 32] и ультрафиолетового излучения [7], разнообразные токсические воздействия [1, 30, 46], воспалительные [32, 35], сердечно-сосудистые [13, 26—28], онкологические заболевания [2, 20, 32, 33], воздействие ускорением и невесомостью [7, 32]. Очевидно, есть основания рассматривать активацию ПО липидов как неспецифический компонент реакции организма на любые необычные по силе и продолжительности воздействия. Генетическая неполноценность или алиментарная недостаточность АО-механизмов способствует развитию этой реакции, увеличивает ее выраженность [13].

Неспецифический компонент физиологических и патологических реакций, характеризующий состояние напряжения, как такового, мера активации систем поддержания гомеостаза, определяется как стресс [39]. При таком расширенном определении термин применим не только к организму, как целому, но и к отдельным системам, органам, клеткам [8, 29, 51] и даже клеточным органеллам («митохондриальный стресс») [8]. В более узком понимании стресс означает «общую неспецифическую нейрогуморальную реакцию, возникающую в организме в условиях, угрожающих нарушением гомеостаза» [14, с. 429]. Активация ПО липидов, таким образом, может рассматриваться как компонент стресс-реакции.

Типичными для стресс-реакции организма человека и млекопитающих Г. Селье считал активацию гипофизо-адреналовой системы (с усилением секреции кортикотропина, гипертрофией коры надпочечников и гиперсекрецией кортикостероидов), инволюцию тимико-лимфатической системы, возникновение желудочных язв и кровотечений (так называемая триада Селье). Последующее развитие учения о стрессе, в которое значительный вклад внесли и советские ученые П. Д. Горизонтов, Г. И. Косицкий, Ф. З. Меерсон и др., привело к существенному уточнению и конкретизации представлений о механизмах стресса, включающих, как теперь известно, активацию симпато-адреномедуллярной, а также холин-, гистамин- и серотонинергической систем [26, 29, 39].

В своем развитии стресс-реакция проходит три стадии. В течение стадии тревоги происходит перестройка режима функционирования систем жизнеобеспечения на работу в экстремальных условиях: мобилизация резервов и кратковременное снижение общей резистентности. Для основной стадии — повышенной устойчивости — характерны активация систем регуляции гомеостаза, функциональной активности клеток, органов, систем, непосредственно реализующих ответ организма на экстремальное воздействие — за счет преимущественного снабжения энергетическими и пластическими ресурсами, задержки митозов и т. п. В случае длительных и повторных стресс-воздействий, по мере расходования резервов, высокий уровень работоспособности во все большей мере поддерживается ценой деструкции собственных некритических для жизнедеятельности структур. Для третьей стадии — истощения — ха-

рактерны снижение резистентности, потеря массы тела и ряд типичных изменений картины крови. При продолжающемся воздействии экстремального агента эта терминальная стадия стресса может завершиться летальным исходом [14, 26—29, 39].

К настоящему времени сформировалось представление о существовании двух типов стресс-реакции. Соматический (биологический) стресс развивается в ответ на непосредственное воздействие раздражителем (механическим, термическим, химическим, лучевым) на покровы тела (мембраны клеток), а сигналами повреждения являются температурные, тактильные и, в особенности, болевые ощущения. Этот тип стресс-реакции в своих главных чертах присущ всем живым существам. Психоэмоциональный стресс возникает у высокоразвитых организмов и характеризуется тем, что стресс-реакция может развиваться и без непосредственного контакта со стрессором, в результате дистантной рецепции, а у человека — под влиянием нервно-психических и психоэмоциональных напряжений, психосоциальных конфликтов и т. п. Хронический и острый психоэмоциональный стресс — одна из причин сердечно-сосудистых, нервно-психических, онкологических и эндокринных болезней человека [29, 48].

Очевидно, при соматическом и психоэмоциональном стрессах афферентные звенья стресс-реакции, системы ее запуска, различаются, тогда как центральные (гипоталамус, ретикулярная формация) и эфферентные (гипоталамо-симпато-адреномедуллярная и гипоталамо-гипофизо-кортикоадреналовая системы) звенья сходны или аналогичны.

Каково же конкретное место активации ПО липидов в цепи: воздействие стрессором — ответная реакция на него? При попытке анализа этого вопроса следует обратиться к одному из важнейших положений учения о стрессе, доселе недостаточно оцененному. По представлениям Г. Селье, активация систем нейро-гуморальной регуляции при стрессе происходит не непосредственно под влиянием стресс-агентов, а при посредстве гипотетического «первичного медиатора», природа которого до сих пор не раскрыта. Есть достаточно оснований полагать, что именно продукты ПО липидов, концентрация которых при воздействии экстремальными агентами превышает некий базальный уровень, выступают в роли искомого первичного медиатора (мы сохраняем термин, предложенный Селье). Какие доказательства можно представить в обоснование этого предположения?

1. Постоянное наличие во всех клетках и тканях свободных радикалов, ионов и перекисей, способных к аутокаталитической инициации разветвленных цепных реакций, создает потенциальную опасность окислительной деструкции биомембран и ядерных структур. В обычных условиях жизнедеятельности в связи с наличием многоуровневой АО-системы сохраняется стабильно минимальное количество продуктов ПО липидов, поддерживается подвижное прооксидантно-антиоксидантное равновесие. При сильных и длительных напряжениях, по исчерпанию резервной мощности АО-системы, приобретает выраженный характер активация ПО липидов, ведущая к патологии.

Последовательность событий, развивающихся в организме после кратковременных и мощных воздействий стрессором, выявить легче. При продолжительном воздействии стрессором реакцию на первичное воздействие невозможно отдифференцировать от изменений, вызываемых самим стресс-агентом. Уникальные возможности в этом смысле представляет ионизирующая радиация. Чрезвычайный характер этого стрессора очевиден. Смертельная его доза может быть получена организмом за несколько минут или даже секунд. В организме животных и человека нет рецепторов для восприятия ионизирующей радиации. Следовательно, рефлекторный компонент реакции запаздывает, хотя общие закономерности стресс-реакции при этом сохраняются. Ее механизм после летального лучевого воздействия поэтому легче поддается анализу. Ионизирующая радиация инициирует в облученной ткани образование большого числа окислительных радикалов и перекисей,

что типично и для других воздействий, но в случае облучения выявляется в максимально «чистом» виде. Как видно из рис. 1, уже к моменту окончания облучения при абсолютно летальной поглощенной дозе излучения 8 Гр наблюдается повышение интенсивности спонтанной хемилюминесценции (СХЛ) в сыворотке крови и тканях (например, в селезенке), характеризующее вызванный радиацией сдвиг окислительно-восстановительных процессов. Однако уже через 15 мин после лучевого воздействия интенсивность СХЛ резко снижается (на 25—50 % ниже исходного) в зависимости от поглощенной дозы радиации.

Такой быстрый и резкий сдвиг про-антиоксидантного равновесия, в условиях активации ПО липидов, можно объяснить только аварийным выбросом в кровеносное русло значительного количества АО [7, 32]. Каковы природа и механизм поступления в кровь этих АО?

Хорошо известно, что при любом экстремальном воздействии раз-

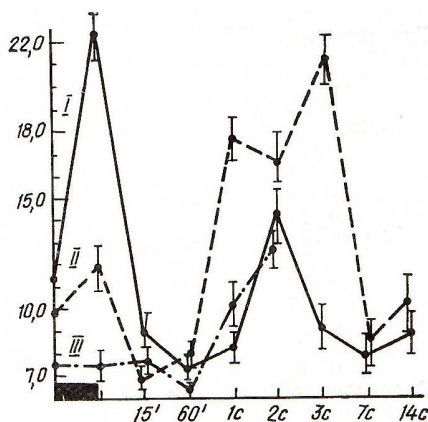


Рис. 1. Динамика интенсивности спонтанной хемилюминесценции сыворотки крови (I), клеток селезенки (II) и вилочковой железы (III) крыс после общего воздействия ионизирующей радиацией (доза 8 Гр).

вивается дозозависимая активация стресс-реализующих систем, обуславливающая поступление в кровь повышенного количества катехоламинов и кортикостероидов [15, 42, 44]. Но катехоламины и особенно глюкокортикоиды обладают АО-активностью [5, 7, 32] (см. таблицу). Это дает основание рассматривать мобилизацию систем нейро-гуморальной регуляции как аварийную реакцию, развивающуюся по механизму отрицательной обратной связи в ответ на активацию ПО липидов. Если (как в случае летального облучения) эта реакция не ликвидирует последствий окислительного сдвига, количество продуктов ПО липидов вновь начинает аутокаталитически нарастать после некоторого латентного периода, длительность которого лимитируется исчерпанием резерва АО. Кинетика этого процесса хорошо изучена [10]. Этот второй подъем СХЛ также хорошо виден на рис. 1. Он совпадает с максимумом клинических проявлений острой лучевой болезни и вызывает развитие второй волны гиперкортицизма [32, 42], в свою очередь, обуславливающей повторное снижение интенсивности СХЛ (ниже нормы). Существенно, что амплитуда колебаний интенсивности СХЛ максимальна в крови; в органах (селезенке, тимусе) облученных крыс общая закономерность фазной реакции сохраняется. Эти данные косвенно подтверждают двукратное поступление АО именно в кровь. Значит, выброс в кровь обладающих АО-активностью катехоламинов [6] и глюкокортикоидов [6, 17, 18] в условиях развития лучевого стресса представляет собой реакцию организма на активацию ПО липидов. Только ли для лучевого поражения характерна такая последовательность событий, или это общая закономерность стресс-реакции?

2. Хорошо известно, что активация стресс-реализующих систем — важнейшее звено механизма стресса. АО-направленность этой реакции также выражена при всех видах стресс-воздействия. В таблице суммированы результаты наших исследований, характеризующие развитие реакции снижения СХЛ ниже нормы при самых разнообразных стресс-воздействиях [5, 7, 32]. Интересно также, что профилактическое и раннее лечебное применение АО (токоферола, дибунола, фенольных АО) при всех перечисленных в таблице состояниях напряжения более или менее эффективно [10, 20, 21, 26—28, 32, 45, 52, 54]. Это косвенно

Спонтанная хемилюминесценция (c^{-1}) сыворотки крови крыс при различных стрессовых воздействиях (по результатам собственных исследований [5, 6, 32])

Стрессор, доза, время после воздействия	Абсолютная величина, c^{-1}	Относительная величина, %	Число животных
АКТГ:			
5 ед/кг			
контроль	23,3±0,9		54
опыт			
3 ч	16,6±1,3***	71	6
1 сут	13,3±1,8***	57	7
Гидрокортизон:****			
0,1 мг/кг			
3 ч	11,7±0,8***	50	5
1 сут	23,0±3,4	100	5
1,0 мг/кг			
3 ч	14,4±1,1***	62	6
1 сут	14,0±0,7***	60	5
2 сут	13,5±1,9***	58	6
3 сут	19,6±1,3	84	6
10,0 мг/кг			
1 ч	12,1±0,8***	52	5
3 ч	4,1±0,3***	18	6
1 сут	1,0±0,3***	4,3	7
2 сут	8,0±1,3***	34	5
3 сут	9,6±1,5***	41	6
6 сут	7,2±0,5***	31	6
Адреналин:****			
50 мкг/кг			
15 мин	10,1±1,3***	43	5
1 ч	16,9±2,2**	72	5
200 мкг/кг			
30 мин	15,5±3,0**	66	8
1 ч	16,6±2,9**	71	9
1 сут	25,3±1,7	104	5
Гипоксия			
269 мм рт. ст.****			
30 мин	10,9±2,0***	46	6
Асфиксия****			
15 мин	9,8±3,0***	42	6
Тиопенталовый наркоз****			
50 мг/кг			
1 ч	2,7±1,1***	12	7
100 мг/кг			
1 ч	1,0±0,8***	4	10
Наркотановый наркоз (объемная доля)			
2,5 %			
30 мин	12,5±0,9***	51	6
Эфирный наркоз (объемная доля)			
7,0 %			
30 мин	8,7±1,9***	59	8
Аллоксан****			
160 мг/кг			
3 сут	11,8±3,2***	50	8
Винбластин****			
0,1 мг/кг			
1 сут	8,5±1,5***	36	5
0,2 мг/кг			
3 ч	16,1±3,9*	70	5
1 сут	6,2±0,6***	27	5
1,0 мг/кг			
3 ч	11,3±2,1*	50	6
Рубомицин****			
0,2 мг/кг			
1 сут	11,2±2,8*	50	6
Миелосан и тиофосфамид****			
20,0 и 5,0 мг/кг			
1 сут	7,3±1,4***	31	5
Фторафур****			
5,0 мг/кг			
2 ч	15,4±1,5*	66	6
Пирогенал			
5,0 мг/кг			
3 ч	8,3±0,4***	36	8

Стрессор, доза, время после воздействия	Абсолютная величина с ⁻¹	Относительная величина, %	Число животных
Ионизирующая радиация			
2 Гр			
15 мин			
контроль	37,2±1,8		10
опыт	33,7±1,8	90	20
4 Гр			
1 сут			
контроль	23,3±0,9		54
опыт	19,4±1,8	83	10
6 Гр			
15 мин			
контроль	30,2±1,2		7
опыт	20,7±1,1**	68	7
1 сут			
контроль	30,2±1,2		7
опыт	15,6±2,0**	51	7
8 Гр			
15 мин			
контроль	23,3±0,9		54
опыт	9,4±0,7***	40	8
16 Гр			
30 сут			
контроль	30,2±1,2		7
опыт	15,8±4,1***	51	6
2 сут			
контроль	30,2±1,2		7
опыт	6,5±2,4***	20	6
Иммобилизация привязыванием			
2 ч			
15 мин			
контроль	33,3±4,7		15
опыт	11,8±1,2***	35	15
14 ч			
15 мин			
контроль	47,9±3,7		10
опыт	21,3±2,3***	44	15
Иммобилизация подвешиванием			
24 ч			
15 мин			
контроль	14,5±2,1		10
опыт	7,0±1,8***	49	10
Холодовый стресс —20 °С			
2 ч			
2 ч			
контроль	33,3±4,7		6
опыт	11,8±2,2***	36	6
Высота 2 100 м			
1 сут			
контроль	27,2±0,8		10
опыт	22,4±1,4**	82	15
Четыреххлористый углерод			
1,0 мг/кг			
1 сут			
контроль	17,2±2,3		8
опыт	10,2±2,0*	59	8

* Достоверность отличия от соответствующего контроля — 95 %; ** Достоверность отличия — 99 %; *** Достоверность отличия — 99,9 %; **** Значение СХЛ в контроле то же, что и в эксперименте с АКТГ.

подтверждает патогенетическую роль активации ПО липидов при различных видах стресс-воздействия. Более того, предварительное введение животным АО дибунола существенно уменьшает реакцию гиперкортицизма [26 а]. Этот опыт наиболее непосредственно подтверждает роль продуктов ПО липидов как первичного медиатора стресса: высокое содержание АО в организме во время воздействия стресс-агентом уменьшает количество образующихся продуктов ПО липидов и тем

самым ослабляет активацию стресс-реализующих систем. Если бы продукты ПО липидов накапливались только после активации стресс-реализующих систем, АО не ослаблял бы реакцию гиперкортицизма. Таким образом, стереотипность реакции активации стресс-реализующих систем неразрывно связана с ее АО-направленностью, что не может быть случайностью. Однако первую фазу стресса — первичную активацию ПО липидов — предшествующую включению стресс-реализующих систем, наиболее наглядно удается выделить при лучевом стресс-воздействии в силу упомянутых выше его особенностей. При действии других стрессоров активация ПО липидов также регистрируется, но обычно нет полной уверенности в ее первичности, в связи с ранним включением стресс-реализующих механизмов, иногда еще до окончания действия стрессора.

3. Если продукты липопероксидации выступают в роли промежуточного звена стресса, то становится возможен своего рода перенос, «перевивка», этого состояния в интактный, не подвергавшийся стресс-воздействию, организм. Радиобиологические исследования в большой мере прояснили и этот вопрос, выявив образование веществ в облученных «организме, пищевых продуктах, питательных средах, обладающих свойством имитировать и усиливать радиобиологические процессы в организме» ([24], с. 3), получивших название «радиотоксины». Клиническую картину острой лучевой болезни у животных удавалось воспроизводить введением экстрактов, полученных из тканей облученных животных (липидный радиомиметик) [15, 16, 23] и растений (хиноидные радиотоксины) [22], а также продуктов окисления ненасыщенных жирных кислот [15, 23], тирозина и других фенольных соединений [24]. Введение этих экстрактов и веществ до или после облучения усугубляло лучевое поражение [15, 23, 24]. Лучевое поражение, характеризуясь общими закономерностями, как и любой другой вид стресс-реакции имеет специфические особенности. К их числу относятся, в частности, стохастическое повреждение уникальных генетических структур и репродуктивная гибель клеток. Однако известны вещества, обладающие противолучевой эффективностью, в частности аминотиолы, индолилалкиламины и другие препараты, способные противодействовать реализации механизмов лучевого поражения [3, 16]. Являясь разными по химической структуре, они имеют одно общее свойство — антиокислительную активность [31].

Возможность «переноса» патологии с помощью гуморальных продуктов показана и при других видах стресс-воздействия. Например, при иммобилизации крыс привязыванием или подвешиванием за шейную кожную складку удалось выделить из печени липиды, которые при их введении интактным животным вызывают изменения, характерные для стресса: потерю массы тела, снижение устойчивости эритроцитов к гемолизу, содержания токоферола в печени, иммунодепрессию и т. п. Содержавшиеся в этих липидных экстрактах перекиси, эпоксиды, не отличались по структуре от липидных «радиотоксинов», что и сделало более оправданным применение термина «стрессины» [9]. Очевидно, поэтому токоферол, ионол, ретиноиды, каротиноиды, аскорбиновая кислота, опиоидные пептиды — вещества, обладающие АО-активностью, успешно применяются, наряду с другими, при лечении стрессорных поражений сердца и сосудов [13, 26], предупреждении канцерогенеза, опухолевого роста и метастазирования [2, 10, 20], кризов отторжения, хирургического стресса, снятия интоксикации и т. п.

В тех случаях, когда стресс развивается под влиянием дистантных воздействий (ожидания опасности, угрозы, страха, опасения боли) или (применительно к человеку) психоэмоциональных (потери близкого человека, угрозы безработицы, семейных неполадок и т. п.), активация стресс-реализующих систем может развиваться и без существенной первичной активации ПО липидов, при участии высших отделов головного мозга. Иными словами, при психоэмоциональном стрессе роль продуктов ПО липидов как первичного медиатора стресса может быть не-

большой или даже нулевой. Однако это не исключает развития активации ПО липидов на последующих этапах реализации стресс-реакции в качестве вторичного медиатора. По современным представлениям, сформировавшимся главным образом при анализе механизма ишемических повреждений миокарда, гиперпродукция катехоламинов, длительное повышение (в 5—10 и более раз) их содержания обуславливают, в числе других изменений, вторичную, по нашим представлениям,

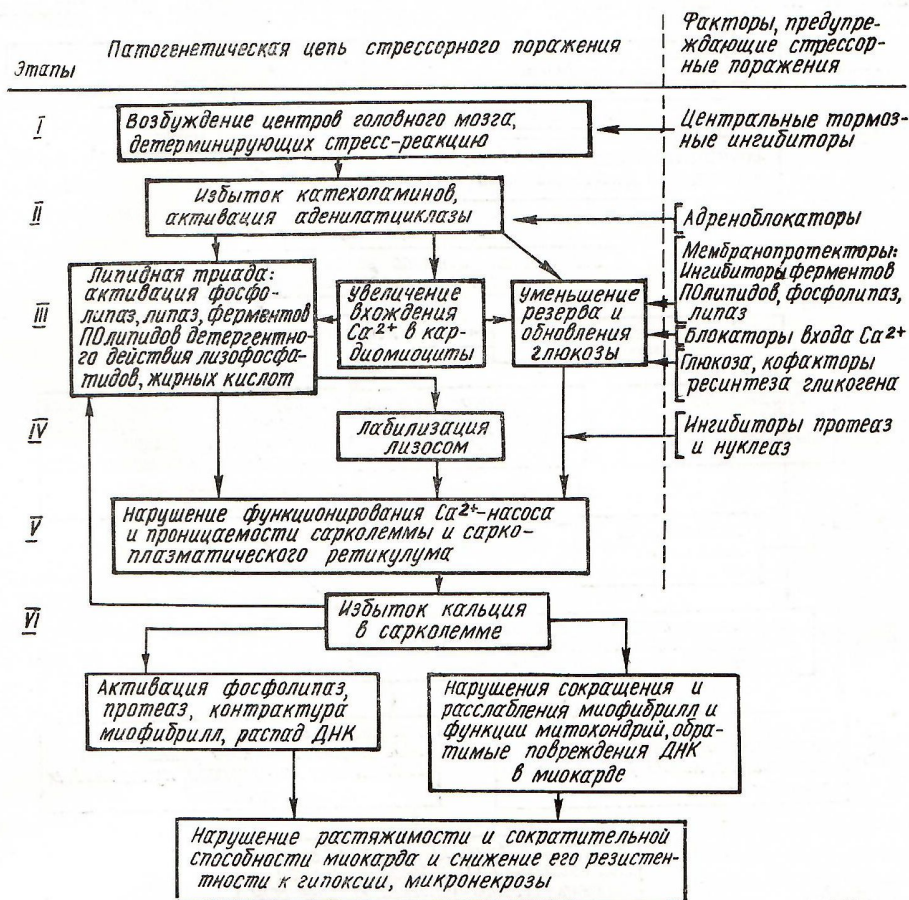


Рис. 2. Схема патогенеза стрессорного поражения миокарда по Ф. З. Меерсону [27].

активацию ПО липидов [26—28]. Механизм этой активации связан с особенностями метаболизма катехоламинов, идущего несколькими параллельными путями. В физиологических условиях главный путь инактивации катехоламинов — метилирование при участии катехол-О-метилтрансферазы (80—90 % катехоламинов превращается в метанефрин и норметанефрин [35, 36]). Значительно меньшую роль играет такой путь инактивации, как окислительное дезаминирование (с участием моноаминоксидазы). Инактивация, идущая по пути окислительного распада с образованием адренохрома через промежуточную стадию семихинонного радикала, в норме играет второстепенную роль. Наконец, незначительная часть циркулирующих катехоламинов, инактивируется путем образования неактивных парных соединений с серной и глюкуроновой кислотами [36, 40]. При высокой концентрации катехоламинов в крови соотношение путей их инактивации существенно изменяется, все большую роль приобретает хиноидный путь превращений, с образованием свободнорадикальных интермедиатов [37]. При свободном доступе кислорода в водных растворах адреналина резко возрастает интенсивность спонтанной хемилюминесценции (СХЛ) за

счет роста числа радикалов. В организме введение адреналина в относительно небольших дозах дает кратковременный АО-эффект — снижение СХЛ сыворотки через 15 мин и возврат этого показателя к норме в пределах часа [5, 6]. Вероятно, при этом преобладает взаимная инактивация семихинонных радикалов адреналина и радикалов кислорода [32]. При высоких концентрациях катехоламинов в крови, как и при свободном доступе кислорода вне организма, свободнорадикальные интермедиаты катехоламинов выступают в роли инициаторов

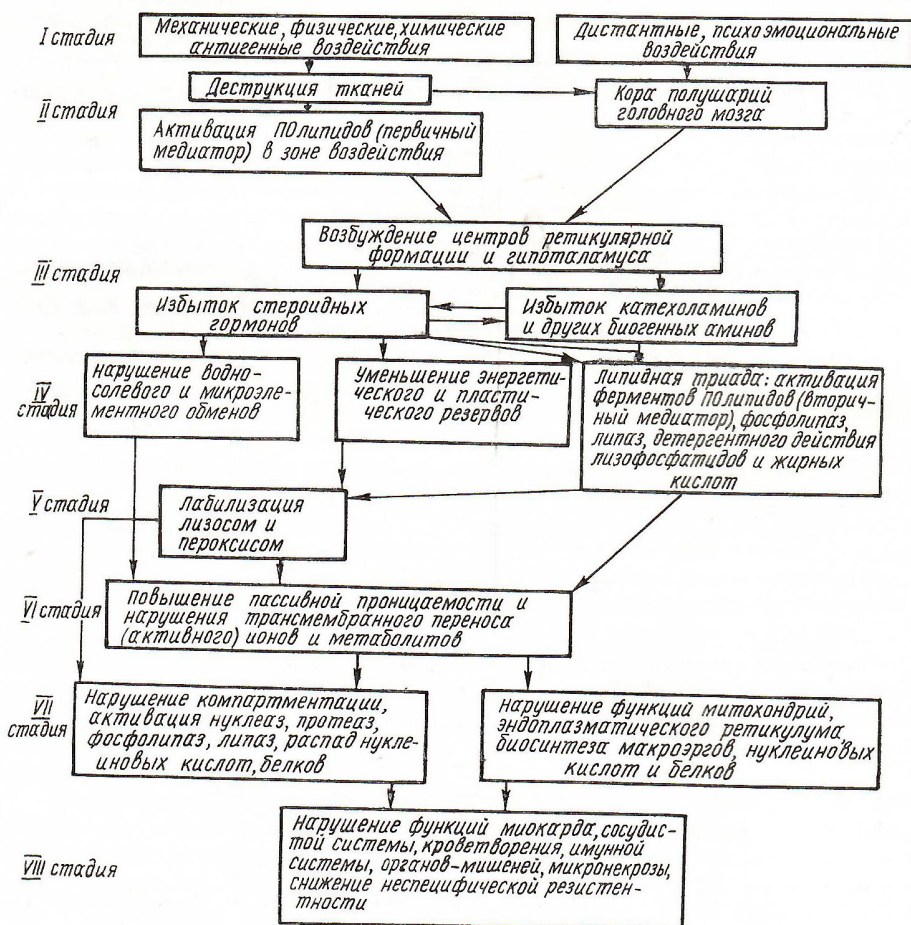


Рис. 3. Схема патогенетической цепи стрессорных поражений, в которой активация перекисного окисления (ПО) липидов выступает в роли первичного и вторичного посредников (стадии II и IV).

цепей липопероксидации и становятся фактором патогенеза. В современных схемах кардиогенного стресса (рис. 2) активации (вторичной) ПО липидов отводится роль ключевого фактора, непосредственно повреждающего плазматические, митохондриальные, лизосомальные мембраны, выводящего тем самым из строя стенки сосудов, миокардиоциты [26—28]. Имеющаяся литература подтверждает прямое участие продуктов ПО липидов в реализации неспецифического комплекса повреждений клеточных мембран и в нарушении основных мембранных процессов [11—13, 21], в мутагенном эффекте [24, 33, 34].

Таким образом, анализ и синтез данных литературы, а также результаты собственных многолетних исследований позволяют охарактеризовать роль липопероксидации в механизме стресса. С одной стороны, продукты ПО липидов при повышении их концентрации в тканях существенно выше базальной выступают в роли первичного медиатора стресса, запуская весь механизм этой адаптационной реакции организ-

ма на экстремальные воздействия. С другой стороны, при продолжительных и тяжелых стрессах резко выраженная гиперкатехолемия обуславливает вторичную активацию ПО липидов в органах-мишенях и биологических жидкостях, обуславливая деструкцию биомембран, нарушение их проницаемости, функции мембраносвязанных ферментов и компартментализации метаболических процессов, вплоть до гибели клеток. В отличие от так называемой репродуктивной гибели, присущей действию генотоксических агентов, в частности радиации, неспецифическая, стрессовая форма гибели клеток может быть определена как интерфазная, прямо не связанная с повреждением генетического аппарата клетки и обусловленная преимущественно мембранной патологией.

Наши представления о роли и месте липопероксидации в механизме стресса отражены в предлагаемой схеме, отражающей последовательность этапов общего синдрома адаптации (рис. 3). Эта схема отличается от ранее описанных [27] наличием афферентного звена (от момента воздействия стрессора до стимуляции центрального звена — гипоталамуса и ретикулярной формации), обеих стресс-реализующих систем (симпато-адреномедуллярной и гипотизо-кортикоадреновой) и, прежде всего, ПО липидов как первичного промежуточного звена (первичного медиатора стресса по Г. Селье). Предполагается взаимодействие стресс-реализующих систем: длительный АО-эффект глюкокортикоидов ограничивает активацию ПО липидов при высокой концентрации катехоламинов в крови. В схеме учитывается также возможность запуска стресс-реакции, минуя это первичное медиаторное звено: в условиях психоэмоционального стресса дистантная рецепция экстремального раздражителя или психосоциальный конфликт приводит к распространению возбуждения через кору головного мозга на гипоталамус и к мобилизации стресс-реализующих систем.

Выдвигаемая концепция обобщает имеющиеся данные, не противоречит ни одному из известных фактов и допускает экспериментальную проверку.

SIGNIFICANCE OF PEROXIDATION IN THE MECHANISM OF STRESS

V. A. Baraboi

A concept on the mechanism of stress response is substantiated proceeding from the data available in literature and obtained from the author's research made on the radiation stress model. The conception envisages that products of lipid peroxidation (LPO) appear as primary (under direct effect of a stress factor on tissues) and secondary (as a consequence of high- and long-term catecholemlia) mediators. Mobilization of stress-realizing systems in that process is regarded as an adequate response of the autooxidative system to the primary activation of LPO. Transformation of catecholamines into the factor of LPO stimulation (secondary) is a result of an increase in the relative role of the quinoid way to transform catecholamines in the case of their high concentration. Radical intermediates of the quinoid metabolism appear as LPO initiators. An important pathogenetic role of LPO activation in the stress mechanism substantiates expedience to use antioxidants as agents for prophylaxis and early treatment of stress-factor injuries.

Research Institute of Roentgenology, Radiology and Oncology,
Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арчаков А. И. Микросомальное окисление.— М.: Наука, 1975.—327 с.
2. Балицкий К. П., Шмально И. Н. Стресс и метастазирование злокачественных опухолей.— Киев: Наук. думка, 1987.—245 с.
3. Барабой В. А. Биологическое действие растительных фенольных соединений.— Киев: Наук. думка, 1976.—260 с.
4. Барабой В. А. Спонтанная хемилюминесценция сыворотки крови как биологический тест // Хемилюминесцентный метод в биологии и медицине.— Киев, 1978.— С. 64—67.

5. Барабой В. А., Орел В. Э. Спонтанная хемилюминесценция сыворотки крови в норме и при воздействии ионизирующей радиации // Биохемилюминесценция.— М.: Наука, 1983.— С. 222—240.
6. Барабой В. А., Орел В. Э., Скляренко В. Г. и др. Спонтанная хемилюминесценция сыворотки крови в норме и при воздействии некоторых биологически активных веществ // Хемилюминесценция.— Запорожье, 1976.— С. 33—35.
7. Барабой В. А., Чеботарев Е. Е. Проблема перекисного окисления в радиобиологии // Радиобиология.— 1986.— 26, № 5.— С. 591—597.
8. Браун А. Д., Моженок Т. П. Неспецифический адаптационный синдром клеточной системы.— Л.: Наука, 1987.— 231 с.
9. Брехман И. И., Голотин В. Г., Добрякова А. И. и др. О накоплении хинонов и липидных перекисей в печени крыс при различных видах стрессирующих воздействий // Лекарственные средства Дальнего Востока.— Владивосток, 1972.— Т. 11.— С. 31—34.
10. Бурлакова Е. Б., Алесенко А. В., Молочкина Е. М. и др. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте.— М.: Наука, 1975.— 214 с.
11. Бурлакова Е. Б., Храпова Н. Г. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты // Успехи химии.— 1985.— 54, № 9.— С. 1540—1558.
12. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.— М.: Наука, 1972.— 259 с.
13. Воскресенский О. Н., Туманов В. А. Ангиопротекторы.— Киев: Здоров'я, 1982.— 120 с.
14. Гомеостаз / Под ред. П. Д. Горизонтова.— М.: Медицина, 1976.— 464 с.
15. Гончаренко Е. Н., Кудряшов Ю. Б. Гипотеза эндогенного фона радиорезистентности.— М.: Изд-во Моск. ун-та, 1981.— 176 с.
16. Гончаренко Е. Н., Кудряшов Ю. Б. Химическая защита от лучевого поражения.— М.: Изд-во Москв. ун-та, 1985.— 249 с.
17. Гукасов В. М., Денисов Ю. П. Перекисное окисление липидов в мембранах митохондрий и бислойных липидных мембранах при действии УФ-света и в присутствии стероидных гормонов // Биологическое действие УФ-излучения.— М.: Наука, 1975.— С. 76—79.
18. Денисов Ю. П. Влияние эстрадиола и токоферола на перекисное окисление липидов мембран эритроцитов при УФ-облучении // Фармакология и токсикология.— 1978.— 41, № 6.— С. 697—701.
19. Казан В. Е., Орлов О. Н., Прилипко Л. Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов // Итоги науки и техники.— М., 1986.— Т. 18.— 136 с.
20. Коган А. Х. О липидных и других медиаторах канцерогенеза // Проблемы злокачественного роста.— М., 1977.— С. 46—53.
21. Козлов Ю. П. Свободные радикалы и их роль в нормальных и патологических процессах.— М.: Изд-во Моск. ун-та, 1973.— 174 с.
22. Крюкова Л. М., Кузин А. М. О дистанционном действии ионизирующей радиации на растения // Биофизика.— 1960.— 5, № 4.— С. 450—453.
23. Кудряшов Ю. Б., Беренфельд Б. С. Основы радиационной биофизики.— М.: Изд-во Моск. ун-та, 1982.— 302 с.
24. Кузин А. М., Копылов В. А. Радиотоксины.— М.: Наука, 1983.— 174 с.
25. Ланкин В. З. Ферментативное перекисное окисление липидов // Укр. биохим. журн.— 1984.— 56, № 3.— С. 317—331.
26. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика.— М.: Наука, 1981.— 278 с.
- 26а. Меерсон Ф. З., Малышев В. В., Петрова В. А., Лифантьев В. И. Предупреждение активации гипотизарно-адреналовой системы и повреждения сердца при стрессе с помощью антиоксиданта ионола // Кардиология.— 1982.— 229.— С. 85—89.
27. Меерсон Ф. З. Общий механизм адаптации и роль в нем стресс-реакции, основные стадии процесса // Физиология адаптационных процессов.— М., 1986.— С. 77—123.
28. Меерсон Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и стресс-лимитирующие системы // Там же.— С. 521—631.
29. Мельник Б. Е., Кахана М. С. Медико-биологические формы стресса.— Кишинев: Штиинца, 1981.— С. 174.
30. Партешко В. Г. Липидные перекиси и некоторые аспекты их биологического действия // Успехи соврем. биологии.— 1969.— 68, № 2.— С. 192—209.
31. Рачинский Ф. Ю., Кушаковский М. С., Манина Д. В. и др. О методах первичной оценки эффективности радиозащитных средств // Тр. Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова.— Л., 1963.— 150 с.
32. Хемилюминесценция крови в экспериментальной и клинической онкологии / Под ред. В. А. Барабой, Е. Е. Чеботарева.— Киев: Наук. думка, 1984.— 184 с.
33. Эйдус Л. Х. Неспецифическая реакция клеток и радиочувствительность.— М.: Атомиздат, 1977.— 151 с.
34. Эмануэль Н. М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов.— М.: Наука, 1977.— 419 с.
35. Axelrod J. Methylation reactions in the formation and metabolism of catecholamines and other biogenic amines // Pharmacol. Revs.— 1966.— 18, N 1.— P. 95—113.
36. Axelrod J. Noradrenaline: fate and control of its biosynthesis // Science.— 1971.— 173, N 3997.— P. 598—606.
37. Borg D. C. Transient free radical forms of hormones: EPR spectra from catecholami-