

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Лікарська справа Врачебное дело

Щомісячний науково-практичний журнал

Заснований у грудні 1918 р.

Нагороджений Почесною грамотою

Президії Верховної Ради Української РСР

7-9 (1027)

ЛИПЕНЬ-ВЕРЕСЕНЬ

КИЇВ «ЗДОРОВ'Я» 1996

Е. Е. ПЕТРОВ

**АНТИОКСИДАНТНАЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ОРГАНИЗМА И
ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ
ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА
И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ**

**Кафедра пропедевтики внутренних болезней (зав. — проф. И. В. Редчиц)
Полтавского медицинского стоматологического института**

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) имеет большое значение при различных физиологических и патологических процессах, происходящих в организме [1, 5, 12, 19, 20, 37]. В последние годы в работах отечественных и зарубежных авторов все чаще указывается на важную роль ПОЛ в патогенезе язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) [6, 7, 9, 21, 24, 26, 49].

Одно из первых мест среди факторов, угнетающих резистентность слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, по данным В. Т. Ивашкина, Г. И. Дорофеева [11], занимает активация ПОЛ в покровно-эпителиальном пласте. Процесс активации инициируется острыми и хроническими стрессовыми ситуациями, иммунологическими конфликтами и др. [20]. Ряд проведенных исследований показал важную роль свободных радикалов в патогенезе экспериментальных язв [4, 33, 35, 49]. Так, по данным С. Г. Вайнштейна, Ф. А. Звершхановского [4], иммобилизационный стресс по Бродье у животных сопровождался повышением содержания малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгат (ДК), увеличением перекисеобразования, а также накоплением конечных продуктов перекисного окисления — оснований Шиффа. Происходило характерное для адаптации стресса переключение энергетического обмена с углеводного на липидный [25], снижалось содержание глюкозо-6-фосфата, активность ключевого фермента пентозофосфатного цикла — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, уменьшалось количество АТФ и, что совпадает с данными Ф. И. Комарова и соавторов [13], катехоламинов. Сочетание избытка продуктов свободнорадикального окисления (СРО) липидов с дефицитом АТФ

и истощение запасов эндогенного норадреналина обуславливают, по мнению авторов, образование в слизистой оболочке желудка кровоизлияний, эрозий и язв.

При эмоционально-болевым стрессе у крыс в тканях желудка наблюдалась активация неферментативного и снижение ферментативного СРО липидов, истощение антиоксидантной системы (АОС), а также уменьшение содержания глутатиона — SH, аскорбиновой кислоты и α -токоферолов [8]. Подобные сведения, свидетельствующие о важной роли СРО липидов в патогенезе гастродуоденальных язв, получены и у больных ЯБ.

В. Ю. Куликов и соавторы [16], И. М. Корочкин и соавторы [15], П. Я. Чумак и соавторы [32] выявили достоверную активизацию процессов ПОЛ в плазме крови и мембранах эритроцитов на фоне снижения антиоксидантной активности сыворотки крови, а Д. В. Толмач и соавторы [30] отметили интенсификацию процессов ПОЛ лишь в пределах слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Исследованиями В. П. Морозова и соавторов [21] показана активизация процессов ПОЛ как в сыворотке крови, так и непосредственно в зоне формирования морфологического субстрата-язвы, усугубляющаяся недостаточностью АОС.

В. Ю. Куликовым и соавторами [16] установлено, что в условиях повышенной генерации активных форм кислорода происходит активация СРО липидов, проявляющаяся увеличением уровня гидроперекисей жирных кислот сыворотки крови у больных ЯБ желудка и ДПК. Учитывая увеличение в крови больных содержания метгемоглобина, свидетельствующее о явном несоответствии между интенсивностью окислительных реакций неферментативного свободнорадикального характера и активностью антиоксидантных систем, авторы высказали предположение, что это является следствием недостаточной обеспеченности организма жирорастворимыми антиоксидантами, в частности токоферолом. Исследователи отметили также повышение в эритроцитах концентрации восстановленного глутатиона и активности каталазы, что они расценили как определенный этап биохимической адаптации системы пентозофосфатного шунта эритроцитов.

Подобные результаты получены и другими авторами [15, 22], которые отметили, что при обострении ЯБ хемилюминесценция сыворотки крови, отражающая активацию ПОЛ, существенно повышается, а уровень антиокислительной активности липидов эритроцитов крови снижается.

Несколько позднее П. Я. Чумак и соавторы [32], проводившие обследование больных в зимне-весенний период, также обнаружили активизацию процессов ПОЛ в виде повышения содержания первичных и конечных продуктов — ацилгидроперекисей и МДА в крови. Антиоксидантная обеспеченность организма аскорбатом и токоферолом у больных была снижена. Исследования показали повышенную активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД), представляющих ферментную антиокислительную систему.

По данным А. Б. Сорокина и соавторов [28], у больных ЯБ желудка и ДПК наблюдается увеличение уровня церулоплазмينا (ЦП) в сыворотке крови, причем наиболее выраженное при осложненных формах заболевания. Подобная активация синтеза ЦП, по их мнению, представляет собой адаптивную реакцию.

И. Р. Бияшева и соавторы [3] особо отметили резкое увеличение активности глутатионпероксидазы (ГП) эритроцитов, причем не только при ЯБ, но и при гастрите. Данный эффект авторы расценили как компенсаторный, поскольку увеличение радикалообразования из-за локальных ишемических изменений является одним из закономерных факторов язвообразования [8, 48]. Выявлена также недостаточность антиоксидантов, в частности α -токоферола. Установлены аналогичные, но менее выраженные изменения содержания в сыворотке крови ретинола. Достоверных изменений в содержании продуктов ПОЛ-ДК не отмечено, однако значительная рассеянность данных по уровню ДК у больных ЯБ желудка коррелировала у них с менее выраженной компенсаторной реакцией со стороны глутатионпероксидазной системы и уровнем α -токоферола и ретинола. Авторы высказали предположение, что данной ситуации отвечает хронизация язвенного процесса, сопровождающаяся, как правило, более глубокими деструктивными изменениями слизистой оболочки желудка.

В. Д. Пасечников и соавторы [26] считают, что проблема язвенного

поражения желудка во многом связана с раскрытием конкретных процессов повреждения клеточных структур слизистой оболочки желудка, включая активацию ПОЛ и АОС в динамике ульцерогенеза, с обязательным учетом фазы заживления дефекта. По их мнению, изменения показателей крови имеют ограниченную информативность, ибо при ЯБ подобные сдвиги могут быть обусловлены наличием, в частности, сочетанной патологии органов пищеварения. Например, активация ПОЛ в мембранах эндоплазматического ретикулума митохондрий, лизосом связана с развитием многих патологических состояний [1, 40]. По мнению В. Д. Пасечникова и соавторов [26], выявленное в ходе исследований накопление ДК и диетокетонов в краевой и периульцерозной зонах слизистой оболочки желудка отражает интенсификацию перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов мембран клеточных структур. Снижение кровотока и гипоксия слизистой в этих зонах [27, 38] способствует активной генерации супероксидного аниона [43]. Последняя обусловлена быстрой и необратимой конверсией ксантиндегидрогеназы (КДГ) в ксантиноксидазу (КО). Последняя в свою очередь генерирует супероксидный анион путем переноса электронов прямо на кислород [47, 50]. Кроме этого, гипоксия способствует конверсии внутриклеточного АТФ в гипоксантин [34], являющийся источником электронов для вновь образовавшейся КО.

Следует учитывать, что при реперфузии ткани (восстановление кровотока при развитии коллатералей) молекулярный кислород, реагируя с гипоксантином в присутствии КО, преобразуется в супероксидный радикал, а затем путем рекомбинаций — в перекись водорода, гидроксильный радикал, синглетный кислород [36, 43]. С другой стороны, дополнительным источником образования в слизистой оболочке желудка свободных радикалов может служить периульцерозное воспаление. Речь идет о нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитах, использующих генерацию свободнорадикальных продуктов с их последующей диффузией в окружающую среду в качестве механизма естественной биологической защиты (фагоцитоза).

Установлено [41, 50], что фагоцитирующие клетки способны вызывать значительное повреждение тканей посредством выработки высокотоксичных

соединений. Такое дополнительное (по отношению к тканевой гипоксии) радикалообразование в принципе способно усилить повреждение ткани [50].

В. Д. Пасечников и соавторы [26] считают, что высокая активность СОД в периульцерозной и краевой зонах сигнализирует о чрезмерном образовании в краях язв и окружающей слизистой супероксидного анионрадикала, являющегося необходимым субстратом для этого фермента. Авторы не исключают, что в данном случае имеет место мобилизация ресурсов АОС, направленная на обезвреживание (дисмутацию) супероксида с образованием менее токсичной перекиси водорода. Высказывается предположение, что образование супероксида происходит и в процессе заживления язв желудка, так как активность СОД достаточно высока и в образующейся рубцовой ткани. Снижение показателей ГП и глутатионредуктазы (ГР) они расценивают как срыв адаптивной реакции клеточных структур.

Желудок принимает участие в детоксикации не только пищевых перекисных соединений, но и образующихся в его слизистой в процессе метаболизма спиртных напитков и некоторых веществ [1, 39, 44, 46]. Эти эффекты осуществляются с помощью глутатиона и ГП.

При употреблении спиртных напитков, ацетилсалициловой кислоты, при стрессовых воздействиях в слизистой оболочке желудка генерируются свободные радикалы [33, 45]. Активная продукция последних, приводя к срыву деятельности АОС, в конечном счете может обеспечить язвенную ситуацию, т. е. содействовать рецидивированию ЯБ [26].

К. К. Далидович и соавторы [6] изучали состояние ПОЛ в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны и АОС при ЯБ ДПК. Представленные ими данные свидетельствуют об изменении МДА и флюоресцирующих продуктов (ФП) в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны в зависимости от фазы течения ЯБ. При обострении заболевания с клиническими проявлениями отмечаются изменения ФП, особенно антрального отдела желудка, осуществляющего интегративное влияние на слизистую оболочку как тела желудка, так и начальных отделов ДПК. При обострении заболевания с наличием морфологических изменений в виде язвенного дефекта луковицы ДПК отмечали

изменения состояния ПОЛ в слизистой оболочке ДПК, антрального отдела и тела желудка. Это, по мнению авторов, отражает наличие единого механизма регуляции в гастродуоденальной зоне и позволяет объяснить, почему у одного и того же больного возможна миграция язвенного дефекта в этой зоне. Результаты, полученные исследователями, свидетельствуют о повышенной чувствительности эритроцитов к диалуровой кислоте у больных ЯБ ДПК. При этом ликвидация язвенного дефекта после лечения не приводит к нормализации гемолиза, что указывает на сохраняющуюся недостаточность антиоксидантной обеспеченности организма больных ЯБ. Учитывая возможность нарушения мицеллярной фазы внутриполостного пищеварения у больных ЯБ за счет ацидофикации дуоденальной зоны, авторы предположили у них недостаточность всасывания жирорастворимых антиоксидантов типа токоферола. Поскольку мицеллярные фазы внутриполостного пищеварения нарушаются при ряде гастроэнтерологических заболеваний (холецистит, панкреатит, энтероколит), указанные изменения, по их мнению, можно считать неспецифическими для ЯБ. И. И. Дегтярева и соавторы [7] предположили, что снижение антиоксидантной активности и усиление процессов ПОЛ на фоне стресса обуславливают обострение ЯБ. В результате исследований ими установлено выраженное усиление ПОЛ и дефицит одного из основных антиоксидантов — витамина Е (токоферола ацетата), причем более выраженный в зимне-весенний период, чем в летне-осенний. У ряда больных кажущееся отсутствие дефицита витамина Е сопровождалось выраженной интенсификацией процессов ПОЛ, что позволило авторам рассматривать нормальные цифры концентрации витамина Е у данных больных как отражение относительного дефицита α -токоферола. Считают, что ускоренные процессы ПОЛ в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны, сопровождающиеся деформацией мембранных образований клеточных, субклеточных структур и сосудов, приводят к повышению их проницаемости для водородных ионов. Последние в большом количестве образуются в полости желудка при диссоциации хлористоводородной кислоты, что определяет опасность для клеток слизистой оболочки обратной диффузии водородных ионов. Повышенная концентрация водородных ионов в цитозоле клетки приводит к

ингибированию ферментов, как свободных, так и мембраносвязанных, к усилению катаболических процессов в клетке, а в итоге — к ее цитолизу и гибели.

Основываясь на результатах своих исследований, Д. В. Толмач и соавторы [30] считают, что состояние ПОЛ на уровне организма и антиоксидантная активность крови у больных ЯБ практически не изменяются, в то время как в месте язвенного дефекта и вокруг него отмечается значительная активация ПОЛ. Накопление в тканях промежуточных продуктов ПОЛ, способных тормозить пролиферативные процессы, по их мнению, является одной из причин снижения регенераторных возможностей слизистой оболочки пищеварительного канала.

А. С. Оганесян и соавторы [23] высказали предположение, что в стенке желудка и тонкой кишки синтезируются определенные вещества, обладающие антиоксидантными свойствами. Являются ли они источниками антиоксидантных факторов, содержащихся в сыворотке крови, и какова их природа, пока неясно.

Результаты исследований, проведенных В. П. Морозовым и соавторами [21], также подтверждают данные литературы о значительной активизации процессов ПОЛ у больных ЯБ. Авторы обнаружили активизацию этих процессов как в сыворотке крови, так и непосредственно в зоне формирования язвы. По их мнению, высокая активность ПОЛ определяется недостаточностью АОС.

Учитывая интенсификацию процессов ПОЛ и снижение обеспеченности организма антиоксидантами, многие исследователи [7,10,14, 18, 21, 24, 29-32, 42] признают целесообразность применения антиоксидантных препаратов в лечении ЯБ желудка и ДПК. Применение таких антиоксидантов, как α -токоферол [7, 18, 24, 31], α -токоферол в сочетании с аскорбиновой кислотой [21,32], α -токоферол с нуклеинатом натрия [2], оказывается довольно эффективным. Причем, по мнению Э. Ц. Тотевой и соавторов [31], ускоренные процессы ПОЛ у больных во все времена года обуславливают необходимость использовать α -токоферола ацетат в комплексном лечении больных ЯБ независимо от выраженности сезонных колебаний его дефицита в организме.

Ряд авторов рекомендуют сочетанное применение антиоксидантов с

лазеротерапией [17, 30], ультрафиолетовым облучением крови [21]. В некоторых работах указывается на целесообразность местного назначения антиоксидантов через канал фиброскопа [10, 14, 30]. Следствием применения антиоксидантов на фоне базисной терапии является не только нормализация показателей ПОЛ, сокращение сроков регрессии клинической симптоматики, но и рубцевание язвы [2, 10, 14, 21, 31].

В заключение следует отметить, что данная проблема, являясь достаточно актуальной, требует дальнейших исследований.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. *Абрамова Ж. И., Оксенгендлер Г. И.* Человек и противокислительные вещества. — Л.: Наука, 1985. — 228 с.
2. *Арутюнян В. М., Еганян Г. А., Минасян Г. А., Енгибагян А. А.* // Клин. медицина. — 1983. — № 4. — С. 52—54.
3. *Бияшева И. Р., Мальцев Г. Ю., Пустовойтов В. В., Лоранская Т. И.* // Вопр. мед. химии. — 1991. — № 3. — С. 58—60.
4. *Вайнштейн С. Г., Зверихановский Ф. А.* // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1985. — № 6. — С. 658—660.
5. *Воскресенский О. Н. И* Биофизические и физико-химические исследования в витаминологии (к 170-летию открытия электрофореза Ф. Ф. Рейсом, опубликованного МОИП). — М.: Наука, 1981. — С. 6—9.
6. *Далидович К. К., Мараховский Ю. Х., Шестаков В. Л.* и др. // Клин. медицина. — № 10. — С. 109—112.
7. *Дегтярева И. И., Тотева Э. Ц., Литинская Э. В.* и др. // Там же. — 1991. — № 7. — С. 38—42.
8. *Зверихановский Ф. А., Вайнштейн С. Г.* // Врачеб. дело. — 1987. — № 9. — С. 42—47.
9. *Зверихановский Ф. А., Симонян М. А., Вайнштейн С. Г.* и др. // Журн. эксперим. и клин. медицины. — 1988. — № 4. — С. 333—338.
10. *Зверихановский Ф. А., Вайнштейн С. Г., Пхакадзе Г. А.* и др. // Гастроэнтерология. — К., 1989. — С. 93—95.
11. *Ивашкин В. Т., Дорофеев Г. И.* // Сов. медицина. — 1983. — № 2. — С. 10—15.
12. *Кожевников Ю. Н.* // Вопр. мед. химии. — 1985. — № 5. — С. 2—7.
13. *Комаров Ф. И., Заводская И. С., Морева Е. В.* и др. Нейрогенные механизмы гастродуоденальной патологии. — М.: Медицина, 1984. — 240 с.
14. *Корочкин И. М., Пославский М. В.* // Сов. медицина. — 1983. — № 12. — С. 102—104.
15. *Корочкин И. М., Башкатова В. Г., Пославский М. В.* // Терапевт. арх. — 1984. — № 12. —

- С. 88—90.
16. Куликов В. Ю., Ермолаева В. В., Мамонтова Л. В. и др. // *Вопр. мед. химии.* — 1981. — № 4. — С. 463—465.
 17. Литинская Э. В., Дегтярева И. И., Тотева Э. Ц., Леонов А. Н. // *Врачеб. дело.* — № 8. — С. 70—72.
 18. Мажуль Л. М., Далидович К. К., Гулько В. В. и др. // *Вопр. мед. химии.* — 1990. — 4. — С. 10—11.
 19. *Маянский Д. Я.* Хроническое воспаление. — М.: Медицина, 1991. — 270 с.
 20. *Меерсон Ф. З.* Адаптация, стресс и профилактика. — М.: Наука, 1981. — 277 с.
 21. *Морозов В. П., Перелыгин В. Г., Савранский В. М., Шабуневич Л. В.* // *Клин. медицина.* — 1992. — № 2. — С. 75—77.
 22. *Мурашко В. В., Журавлев А. К., Шылле Ч. И.* // Там же. — 1984. — № 10. — С. 47—50.
 23. *Оганесян А. С., Геворкян Ж. С., Татевосян А. Т., Минасян Г. М.* // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 1990. — № 4. — С. 348—349.
 24. *Опарин А. Г., Васильев А. А.* // *Клин. медицина.* — 1990. — № 10. — С. 80—81.
 25. *Панин Л. Е.* Биохимические механизмы стресса. — Новосибирск: Наука, 1983. — 232 с.
 26. *Пасечников В. Д., Мосин В. И., Вирганский А. О.* // *Терапевт. арх.* — 1988. — № 2. — С. 30—33.
 27. *Погромов А. П., Хароян Л. В.* // 19-й Всесоюз. съезд терапевтов: Тез. докл. — М., 1987. — Ч. 2. — С. 348—349.
 28. *Сорокин А. Б., Бубнова В. И., Русаков В. И.* и др. // *Вестн. хирургии им. И. И. Грекова.* — 1990. — № 12. — С. 11—13.
 29. *Табуцадзе Т. У.* // *Хирургия.* — 1989. — № 2. — С. 44—47.
 30. *Толмач Д. В., Чубенко С. С., Жданюк Ю. И.* // *Врачеб. дело.* — 1991. — № 2. — С. 86—87.
 31. *Тотева Э. Ц., Дегтярева И. И., Хмелевский Ю. В.* и др. // Там же. — 1988. — № 2. — С. 79—81.
 32. *Чумак П. Я., Редчиц И. В., Качура Г. А.* и др. // Там же. — 1989. — № 12. — С. 53—54.
 33. *Cochran T., Stefanko J., Moore C., Saik R.* // *Surg. Forum.* — 1983. — Vol. 33. — P. 159—161.
 34. *Cunningham S. K., Keaveny T. V.* // *Irish J. med. Sci.* — 1977. — Vol. 146. — P. 136—143.
 35. *Fletcher B. N., Dillard C. J., Tappel A. L.* // *Analyt. Biochem.* — 1973. — Vol. 52, N 1. — P. 1—9.
 36. *Friedowich J.* // *Science.* — 1978. — Vol. 201. — P. 875—880.
 37. *Fukuzzumi Kazuo* // *J. Environ. Pathol. Toxicol. and Oncol.* — 1986. — Vol. 6, N 3—4. — P. 25—26.

38. *Hiramatsu A., Tateiwa J., Sasakawa M. et al. // Scand. J. Gastroent. — 1982. — Suppl. 78. — P. 23.*
39. *Hoppencamps R., Thies E., Yones M. et al. // Klin. Wschr. — 1984. — Bd. 62. — S. 183—186.*
40. *Kuehl F. A., Egan R. W. // Science. — 1980. — Vol. 210. — P. 978—984.*
41. *Moncada S., Salmon J. A. // Wien. Klin. Wschr. — 1986. — Bd. 98. — S. 104—106.*
42. *Nishigaki J., Nagihara M., Tsunkawa H. // Biochem. Med. — 1981. — Vol. 25, N 3. — P. 373—378.*
43. *Parks D. A., Grander D. N. // Amer. J. Physiol. — 1983. — Vol. 245. — P. 285—289.*
44. *Perry M.A., Wadkwa S., Parks D. A. et al. // Gastroenterology. — 1986. — Vol. 90. — P. 362—367.*
45. *Pihan G., Regillo C., Brown A., Scabo S. // International Congress of Pharmacology, 9-th: Abstracts. — London, 1984. — P. 57.*
46. *Robert A., Eberle D., Kaplowitz N. // Amer. J. Physiol. — 1984. — Vol. 247. — P. 296—304.*
47. *Roy R., McCord J. M. // Fed. Proc. — 1982. — Vol. 41. — P. 767.*
48. *Smith S. M., Kviety P. R. // Crit. Care Med. — 1988. — Vol. 16, N 9. — P. 892—898.*
49. *Tsimoyiannis E. C., Sarros C. J., Tsimoyiannis J. C. et al. // Gut. — 1988. — Vol. 29, N6. — P. 826—829.*
50. *Weisiger R. A. // Gastroenterology. — 1986. — Vol. 90. — P. 494—496.*