

Е.Т. ДАДАМБАЕВ, И.З. МАМБЕТОВА, В.Р. ШИМ, К.Е. ИБРАЕВА, Б.Н. БОКЕТОВА, С.К. АДАМБАЕВ.

Казахский национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова
Кафедра амбулаторно-поликлинической педиатрии

КЛЕТочНЫЕ СИСТЕМЫ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ

Многолетний опыт клинического изучения эффективности антиоксидантной терапии подтверждает эффективность использования антиоксидантов у больных с различной патологией под контролем комплексного иммунологического исследования с изучением показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также неспецифических факторов защиты выявило нормализующее влияние антиоксидантов на изменение функции иммунокомпетентных клеток – лимфоцитов и макрофагов.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, прооксиданты, свободные радикалы, бронхоконстриктивные заболевания легких, антиоксиданты, иммунитет, лимфоциты, макрофаги.

В нормальных условиях процесс перекисного окисления липидов находится под строгим контролем ферментативных и неферментативных систем клетки, от чего скорость его невелика. Принято делить химические соединения и физические воздействия, влияющие на скорость перекисного окисления липидов, на прооксиданты (усиливают процессы перекисного окисления липидов) и антиоксиданты (тормозят перекисное окисление липидов). К прооксидантам в живой клетке относятся высокие концентрации кислорода (например, при длительной гипербарической оксигенации больного), ферментные системы, генерирующие супероксидные радикалы (например, ксантиноксидаза, ферменты плазматической мембраны фагоцитов и др.), ионы двухвалентного железа. Хотя сам процесс перекисного окисления развивается в виде цепных реакций в липидной фазе мембран и липопротеинов, начальные (а возможно, и промежуточные) стадии этой сложной системы реакций протекают в водной фазе. Часть защитных систем клетки также локализуется в липидной фазе, а часть – в водной фазе. В зависимости от этого, можно говорить о водорастворимых и гидрофобных антиоксидантах [1,2].

Формирование свободных радикалов – важный защитный механизм, лежащий в основе неспецифического иммунитета: фагоцитоз приводит к многократному увеличению содержания свободных радикалов в фагоцитирующих клетках с одновременным повышением потребления кислорода в двадцать и более раз (в т.н. «дыхательный взрыв»).

Окисленные липиды обладают антигенными свойствами, запуская аутоиммунные процессы повреждения тканей. Бронхоконстриктивные заболевания легких, обычно сопровождающиеся хроническими воспалительными процессами, являются важнейшей патологией, в которой участие свободных радикалов достаточно важно. Свободные радикалы сами способны вызывать бронхоконстрикцию, кроме того, гистамин в ходе развития хронической обструктивной болезни легких способен вызывать продукцию свободных радикалов вследствие извращения реакции на него нейтрофилов – при бронхиальной астме растормаживается ингибирующее действие гистамина на нейтрофилы [3,4].

Особой опасности подвергаются эритроциты, или красные кровяные тельца, чьи оболочки особенно чувствительны и хрупки. В этом случае, изменяется структура эритроцитов, белок оболочки затвердевает и они теряют способность переносить кислород клеткам. Ненасыщенные жирные кислоты очень важны для клеточных мембран, но не стойки. Они подвергаются воздействию свободных радикалов разрушаются и это разрушение разрастается как цепная реакция. Таким образом, разрушение клеток в результате воздействия свободных радикалов вместе с другими факторами, если их не нейтрализовать антиоксидантами, может привести к развитию ряда хронических заболеваний, включая онкологические.

Антиоксиданты – большая группа биологически активных соединений широко распространенных в природе. Спектр биологического действия антиоксидантов весьма разнообразен и обусловлен, в основном, их защитными функциями, выраженными в способности связывать свободные радикалы (активные биомолекулы, разрушающие генетический аппарат клеток и структуру их мембран) и уменьшать интенсивность

окислительных процессов в организме, таким образом, нейтрализуя их негативное воздействие [1,5].

К числу наиболее известных антиоксидантов относятся токоферолы и токотриенолы (витамин Е), каротиноиды (провитамин А) и витамин С.

Свойства антиоксидантов:

- 1 – замедляют процессы старения и износа клеточных мембран и самих клеток, а следовательно, и всего организма в целом;
- 2 – повышают устойчивость к воздействию радиации и других вредных факторов внешней среды;
- 3 – усиливают иммунитет;
- 4 – нормализуют функции сердечно-сосудистой и нервной систем;
- 5 – обладают антиканцерогенным действием.

Нормализующее действие антиоксидантов на факторы иммунитета обусловлено универсальностью точек приложения действия антиоксидантов – клеточных мембран, в том числе, свободно циркулирующих иммунокомпетентных клеток. Клиническое использование антиоксидантного лечения с иммунокорректирующей целью не требует жесткого лабораторного иммунологического контроля, что очень актуально в широкой терапевтической практике и профилактической медицине. Обеспечение жизнестойкости клеточных мембран, повышение их адаптационных возможностей и пластических свойств определяют неограниченность и органное многообразие проявлений лечебного потенциала антиоксидантной терапии [6,7].

Многолетний опыт клинического изучения эффективности антиоксидантной терапии подтверждает эффективность использования антиоксидантов у больных с различной патологией под контролем комплексного иммунологического исследования с изучением показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также неспецифических факторов защиты выявило нормализующее влияние антиоксидантов на изменение функции иммунокомпетентных клеток – лимфоцитов и макрофагов [8].

В исследованиях последних лет показано, что в патогенезе многих расстройств важная роль принадлежит оксидативному стрессу, развивающемуся в результате дисбаланса между оксидантной и антиоксидантной системами. При этом в крови и тканях достигают высоких концентраций продукты перекисного окисления липидов, в частности – малоновый альдегид, дестабилизирующий клеточные мембраны.

Ряд исследователей [8,9] полагают, что при снижении показателей Т-лимфоцитов крови менее 50%, реакции бласттрансформации лимфоцитов – 52%, Т-супрессоров – 8% и повышение уровней иммуноглобулинов G и M более 15 и 2 г/л в комплекс терапии целесообразно включать антиоксиданты.

При усилении процессов перекисного окисления липидов: при содержании малонового диальдегида выше 90 мкмоль/л, диеновых конъюгатов – 1,0 нмоль/л, перекисного гемолиза эритроцитов – 50%, а также падении содержания каталазы ниже 5,0 мкмоль/л в минуту хороший эффект дает использование антиоксидантов. К примеру, лабораторные иммунологические обследования пациентов и иммунологические тесты *in vivo* обнаружили резкое снижение уровней иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, лизоцима, активности комплемента в сыворотке крови, более, чем трехкратное по

сравнению со здоровыми, снижение мобилизационной активности макрофагов в очаге повреждения, отсутствие активных бласттрансформированных форм лейкоцитов. Полное исчезновение лимфоидных элементов предшествовало летальному исходу и расценивалось как прогностически крайне неблагоприятный признак. включение в комплексное лечение этих больных антиоксидантов в терапевтических дозах уже через 10 дней удваивало присутствие иммунокомпетентных клеток в очаге воспаления, вызывало привлечение и бласттрансформацию лимфоидных элементов. Одновременно восстанавливались показатели гуморального иммунитета, в крови возрастало присутствие лизоцима, компонентов комплимента (C₃ фракции, CH₅₀), что свидетельствовало о существенной функциональной активности клеток-продуцентов (макрофагов) [6,8].

У больных с множественными очагами хронической инфекции (хронический тонзиллит, синусит, одонтогенная инфекция, холецистит, аднексит и др.) были установлены иные иммунологические дисбалансы. Дефицит макрофагального участка сочетался с выраженной лимфоцитарной сенсибилизацией, что появлялось в накоплении иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов в крови, высоком процентном содержании бласттрансформированных форм лимфоцитов в дермограммах. Эти пациенты находились на диспансерном наблюдении как часто и длительно болеющие ОРВИ, бронхитами, пневмониями, обострениями хронических заболеваний. Развитие очаговых пневмоний у этих больных отличалось затяжным течением заболевания с аллергическими проявлениями по типу астматического компонента, кожной аллергии и др. Назначение антиоксидантных комплексов эти больным приводило к уравниванию иммунологических показателей с восстановлением их до нормальных уровней, что сопровождалось рассасыванием инфильтративных изменений в легких [3,5].

Приведенные материалы дают убедительные доводы в пользу более широкого использования антиоксидантов в комплексной терапии острой пневмонии, наряду с другими патогенетическими методами лечения. Таким образом, полученные результаты проведенных исследований свидетельствуют о восстановлении разнообразных нарушенных иммунологических и неспецифических защитных функций в организме с формированием устойчивого равновесия в механизмах иммунологического реагирования.

Кроме всего вышперечисленного, антиоксиданты обладают большим спектром влияния.

У детей с деструктивной пневмонией отмечается повышение уровня протеолитической (эластазоподобная активность) и оксидантный (диеновые конъюгаты, продукты, активные к тиобарбитуровой кислоте) активности, то есть повреждающего звена этих систем и снижение активности защитного звена – антипротеазного (антитриптическая активность, α₂-макроглобулин) и антиоксидантного (церулоплазмин) потенциала. Однако, достоверного различия достигал только уровень диеновых конъюгатов [10].

Изменение перекисного окисления липидов у больных детей пневмонией во многом обусловлено с реализацией антиинфекционной защиты, активацией реакции фагоцитоза, в результате которых генерирует значительное количество активных форм кислорода (АФК). С другой стороны, при инактивации ксенобиотиков АФК выделяются в процессе перекисидации.

Причиной окислительного процесса при остром процессе в легких является генерация АФК макрофагами, иммунокомпонентными другими клетками, бактерицидное действие которых обусловлено супероксидными радикалами, гидроперекисями липидов и малоновым диальдегидом [11,12]. Таким образом, легкие активно участвуют в формировании свободно-радикального статуса организма. Интенсивное

образование свободных радикалов в ходе воспалительного процесса в легких приводит к усиленному расходованию эндогенных антиоксидантов, т.е. на их инактивацию [13].

Высокий уровень активных радикалов кислорода приводит к ингибированию каталазы, супероксиддисмутазы и других ферментов антиоксидантной системы (АОС).

В связи с этим, введение в организм искусственных антиоксидантов может сыграть решающую роль для повышения мощности антиоксидантной системы организма. Следует иметь в виду то обстоятельство, что устранение инфекционного агента не означает разрыв патогенетических звеньев воспаления. Поэтому антиоксидантные препараты могут с успехом использоваться в комплексном лечении пневмонии [14,15,16].

Единого подхода к классификации многочисленных антиоксидантов нет. Вещества, способные тормозить процессы перекисного окисления липидов, относятся к большому количеству разных типов соединений. Важнейшим из них является токоферол ацетат, витамины А,В,С, стероидные гормоны, препараты селена, серосодержащие препараты (цистеин, глутатион, унитиол, тиосульфат натрия и др.).

В результате проведенных исследований сформировалось твердое мнение о необходимости применения антиоксидантов в качестве патогенетической терапии многих заболеваний [17,18].

Однако имеющиеся литературные данные по конкретному применению различных антиоксидантных препаратов, имеют довольно противоречивый характер. Это связано прежде всего с тем, что при заключении антиоксидантов в комплексное лечение бронхолегочных заболеваний и, в частности, при острой пневмонии, необходимо учитывать различные точки их приложения на процессы ПОЛ.

Все более широкое использование антиоксидантов в лечении и профилактике заболеваний, связанных с различными видами стресса, воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды (загрязнители атмосферы), требует разработки общих принципов назначения антиоксидантов с учетом их механизма действия, синергизма и антагонизма, стадии и активности патологического процесса, а также назначения наиболее целесообразных доз препаратов и путей введения [19,20,21].

Кроме того, необходима оценка эффективности новых препаратов антиоксидантного действия в лечении неспецифических воспалительных заболеваний легких. Одним из таких препаратов является «Неоселен».

Для защиты клетки важны как витамины, антиоксиданты, так и олигоэлемент селен. Его открыли в стенке эритроцитов, где он защищает ненасыщенные липиды мембраны от реактивных кислородных соединений и таким образом поддерживает действие каталазы и супероксиддисмутазы. Селен является также основной частью мощного антиокислительного фермента глутадилпероксидазы. Данный фермент, по мнению В.А. Тутельяна, В.А. Княжева [22] защищает организм от притока вредных веществ, которые появляются при распаде токсинов, повышает иммунитет, усиливает процессы саморегуляции организма, способствует усвоению лекарств, а также уменьшает побочный эффект от их приема.

Селен относится к биологически активным микроэлементам, т.к. входит в состав большинства гормонов и ферментов, активный центр которых состоит из 4-х атомов селена. Поэтому от связан со всеми органами и системами организма.

Некоторые авторы приписывают селену также профилактическое действие при раке и заболеваниях сердечно-сосудистой системы, хотя пока еще недостаточно клинических доказательств. Перспективные исследования показали, что люди, заболевшие раком молочной железы, толстой кишки, яичника, предстательной железы, поджелудочной железы и кожи, имели низкую концентрацию селена в плазме крови. При недостатке селена уменьшается иммунитет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Горбачева И.А. Перспективы антиоксидантной протекции организма человека. //Мат-лы II научно-практической конференции корпорации ВИТАМАКС. - М.: 1999. – С.11.
- 2 Munzel N., Saygh H., Freeman B.A. et al. Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance. A newel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance.//J.Clin.Invest. – 1995. – Vol. 95,1. – P. 187-194.
- 3 Трубников Г.А., Журавлев Ю.И. Антиоксиданты в комплексной терапии больных хроническим бронхитом.// Рос. мед.ж. – 1998. – 2. – С.38-41.
- 4 Уклистая Е.А., Трубников Г.А., Панов А.А., Журавлев Ю.И. Антиоксиданты и антигипоксанты в комплексном лечении больных хроническим бронхитом.// Южно-Российский медицинский журнал, 4, 1998.
- 5 Аль-Хадиди М. Влияние ГБО, антиоксидантной терапии их комбинации на свободнорадикальные процессы и клиническое течение стенокардии напряжения. Автореф. дис. канд. мед. наук. - М.: 1987.
- 6 Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединением. – М.: 1985.

**Е.Т. ДАДАМБАЕВ, И.З. МАМБЕТОВА, В.Р. ШИМ, К.Е. ИБРАЕВА, Б.Н. БОКЕТОВА,
С.К. АДАМБАЕВ**

*С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті
Амбулаторлы-емханалық педиатрия кафедрасы*

ҚАБЫНУ КЕЗІНДЕГІ КЛЕТКАЛЫҚ ЖҮЙЕНІҢ АНТИРАДИКАЛДЫ ҚОРҒАНЫСЫ

Түйін: Қазіргі кезде қабыну және иммундық процестің негізінде ПОЛ-АОЗ жүйесі балансының зағымдануы екендігіне ешкім күмәндәнбайды. Бұл тұжырымнан шығатын болсақ ПОЛ қарқындылығының коррекциясын, антиоксидант жүйесінің стимуляциясы. базисті компоненттің селен құраушысы болып табылуы терапиядағы әр түрлі аурулардың негізгі бағыты болып табылады. Ауруды емдегенше, алдын алған дұрыс. Организмді әр түрлі қолайсыз жағдайлардан қорғауда селен құраушысы бар АОЗ – жүйесі негізгі роль атқарады. Тағаммен бірге биотиктің адекватты мөлшері түсіп отыру қажет. Тамақтану құрамын зерттеу нәтижесі қазіргі замандағы адамдардың тағам құрамындағы алмастырылмайтын компоненттердің жеткіліксізді.

**E.T. DADAMBAEV, I.Z. MAMBETOVA, V.R. SHIM, K.E. IBRAEVA, B.N. BOKETOVA,
S.K. ADAMBAEV**

CELLULAR SYSTEMS OF ANTIRADICAL PROTECTION AT INFLAMMATORY PROCESS

Resume: Now already nobody doubts that the heart of inflammatory, immene processes damage of balance of system FLOOR-AOZ lies. Proceeding from this postulate, it is possible to consider that correction of intensity the FLOOR, and the main thing – stimulation antioxidance the systems, one of which basic components are selenium – derivatives the basic link in therapy of the most various diseases. Not a secret that it is easier to prevent any illness, than to treat. In protection of an organism against various selenium. Hence, with food the adequate quantity of a biotic should arrive. However results of researches of structure of a food of the modern person testify about widespread insufficient consumption of irreplace components of food.