

С. А. Щекатоліна¹, Н. Ю. Козирєва¹, А. С. Контущ²

ВПЛИВ ВОДНОГО КОМПАРТМЕНТУ СПИННОМОЗКОВОЇ РІДИНИ НА ПЕРОКСИДАЦІЮ ЛІПОПРОТЕЇНІВ

¹Інститут теплофізики, Одеська державна академія холоду, Україна,²Unité 551, Hôpital de la Pitié, Paris, France

Вступ

Автоокислення ізольованої спинномозкової рідини (СМР) вивчалось як результат накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів [1]. Було показано, що час накопичення гідропероксидів ліпідів, як і при окисленні плазми крові, має три фази: лаг-фазу, фазу швидкого зросту і фазу плато. Час фаз окислення трохи триваліший, ніж у випадках, що спостерігаються в плазмі людини і ліпопротеїнах (ЛП) плазми. Автоокислення СМР супроводжується витратою ендogenous аскорбату, токоферолу, урату, ліноленової й арахідонової кислот [1]. Беручи до уваги, що продукти перекисного окислення жирних кислот, що присутні у СМР, локалізуються в ліпопротеїнах СМР, можна дійти висновку, що ЛП людської СМР змінюються *in vitro* під час автоокислення. Очевидно, що автоокислення каталізується металами змінної валентності, такими як Cu^{2+} і Fe^{3+} , що знаходяться в СМР людини в каталітично неактивній формі. Таким чином, окислення ЛП СМР відбувається *in vivo* і відіграє значну роль у патогенезі нейродегенеративних захворювань [1]. Окислення ліпопротеїнів СМР прискорюється при додаванні екзогенних окисдантів, уповільнюється при додаванні антиоксидантів і цілком інгібується введенням хелаторів металів змінної валентності [1–3]. Було виявлено, що окислення як СМР, так і плазми

значно збільшене при хворобі Альцгеймера (ХА) порівняно з контрольними зразками [1]. Концентрації аскорбату значно знижені в СМР і плазмі хворих на ХА порівняно зі здоровими суб'єктами того ж віку.

Метою даної роботи є розробка моделі, що враховує прооксидантний вплив водного компартменту при високому рівні антиоксидантного захисту аскорбатом і токоферолом. Ця робота є продовженням розвитку попередніх ідей [4] про роль радикалів кисню в розвитку перекисного окислювання СМР і його впливі на ХА.

Модель окислення СМР

У даній роботі проводиться моделювання автоокислення СМР *in vitro* в умовах, наближених до проведених експериментальних досліджень [1]. У цих експериментах використовувалася 10-кратно розведена СМР. Для розведення застосовувалася двічі дистильована вода, що, як відомо, містить сліди вільних іонів Cu^{2+} і Fe^{3+} у наномолярних концентраціях (іноді їх величини можуть змінюватися від 10^{-7} до 10^{-10} М). Усі основні особливості окислення СМР були враховані при розробці моделі. Модель включає реакції в ліпідному і водному компартменті, а також реакції на поверхні розподілу фаз. У цій роботі, на відміну від попередньої моделі [4], уперше було враховано утворення радикалів кисню у водній фазі СМР. Модель складається з

73 кінетичних рівнянь реакцій, в яких беруть участь 35 речовин, у тому числі 6 радикалів кисню, ліпідні та водні антиоксиданти СМР, продукти окислення ліпідів і протеїнів. Враховано також насичення СМР киснем, гідроперекисом водню та іонами міді.

Зазначимо, що СМР та її ліпопротеїни на молекулярному рівні мають той же якісний склад окислювачів, антиоксидантів, ліпідів і білків, що і плазма. Але кількісний склад цих величин істотно відрізняється від складу плазми, у першу чергу, концентраціями основних антиоксидантів — аскорбату і токоферолу. Як показали перші експерименти з окислення СМР *in vitro*, це призводить до якісної різниці в антиоксидантному захисті в СМР порівняно з плазмою [1]. Однак основні реакції визначаються лише типом реагентів, і тому реакції, що відбуваються в ліпідному компартменті і на поверхні ліпопротеїнів, будуть однаковими в плазмі і СМР. Докладний опис цих реакцій міститься в роботах [4; 5]. Тому вони не наведені в переліку реакцій (табл. 1). Зупинимось на процесах, що відбуваються у водному компартменті.

Дотепер докладно вивчалася і моделювалася роль водного компартменту в окисленні плазми [6–8]. У СМР вивчалася лише дія головного водного антиоксиданта аскорбату на запобігання руйнування поліненасичених жирних кислот (LH) і сульфгідрильних груп білків (SH). Водний ком-



Реакції розвитку ПОЛ у СМР організму людини

№	Водний компартмент	K, M ⁻¹ c ⁻¹	№	Водний компартмент	K, M ⁻¹ c ⁻¹
Реакції ініціювання					
1	$\text{Cu}^+_{\text{w}} + \text{H}_2\text{O}_{2\text{w}} \rightarrow \text{Cu}^{2+}_{\text{w}} + \text{OH}^{\bullet}_{\text{w}} + \text{OH}^-$	4700	32	$\text{AscH} + \text{O}_2^{\bullet-}_{\text{w}} \rightarrow \text{Asc}^+ + \text{H}_2\text{O}_2$	$2 \cdot 10^5$
2	$\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_{2\text{w}} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^{\bullet} + \text{OH}^-$	$2 \cdot 10^4$	33	$\text{Bili} + \text{O}_2^{\bullet-}_{\text{w}} \rightarrow \text{Bi}^{\bullet} + \text{H}_2\text{O}$	$2,3 \cdot 10^4$
3	$\text{Cu}^{2+}_{\text{w}} + \text{H}_2\text{O}_{2\text{w}} \rightarrow \text{Cu}^+_{\text{w}} + \text{O}_2^{\bullet-} + 2\text{H}^+$	70	34	$\text{UH} + \text{OH}^{\bullet}_{\text{w}} \rightarrow \text{U}^{\bullet} + \text{H}_2\text{O}$	$7 \cdot 10^9$
4	$\text{Fe}^{3+} + \text{H}_2\text{O}_{2\text{w}} \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{O}_2^{\bullet-}$	350	35	$\text{Bili} + \text{OH}^{\bullet}_{\text{w}} \rightarrow \text{Bi}^{\bullet} + \text{H}_2\text{O}$	$1 \cdot 10^9$
5	$\text{Cu}^+_{\text{w}} + \text{O}_2 \rightarrow \text{Cu}^{2+}_{\text{w}} + \text{O}_2^{\bullet-}$	1	36	$\text{AscH} + \text{HOO}^{\bullet} \rightarrow \text{Asc}^+ + \text{H}_2\text{O}$	$1,2 \cdot 10^5$
6	$\text{Fe}^{2+} + \text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{O}_2^{\bullet-}$	600	37	$\text{Bili} + \text{HOO}^{\bullet} \rightarrow \text{Bi}^{\bullet} + \text{H}_2\text{O}$	$1 \cdot 10^5$
7	$\text{albCu}^+ + \text{H}_2\text{O}_{2\text{w}} \rightarrow \text{OH}^{\bullet}_{\text{w}} + \text{OH}^- + \text{albCu}^{2+}$	4700	38	$\text{UH} + \text{HOO}^{\bullet} \rightarrow \text{U}^{\bullet} + \text{H}_2\text{O}$	$1 \cdot 10^5$
8	$\text{AscH} + \text{O}_2 \rightarrow \text{Asc}^{\bullet} + \text{O}_2^{\bullet-} + \text{H}^+$	$6 \cdot 10^{-5}$	39	$\text{Bili} + \text{U}^{\bullet} \rightarrow \text{Bi} + \text{UH}$	$8 \cdot 10^3$
9	$\text{Asc}^{\bullet} + \text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2^{\bullet-} + \text{Asc}$	700	40	$\text{UQH}_2 + \text{OH}^{\bullet}_{\text{lip}} \rightarrow \text{NRP}$	$1 \cdot 10^9$
Поверхня ЛПНГ					
10	$\text{Cu}^+_{\text{lip}} + \text{H}_2\text{O}_{2\text{lip}} \rightarrow \text{Cu}^{2+}_{\text{lip}} + \text{OH}^{\bullet}_{\text{lip}} + \text{OH}^-$	4700	41	$\text{UQH}_2 + \text{HOO}^{\bullet} \rightarrow \text{NRP} + \text{H}_2\text{O}_{2\text{lip}}$	$8 \cdot 10^4$
11	$\text{Cu}^{2+}_{\text{lip}} + \text{H}_2\text{O}_{2\text{lip}} \rightarrow \text{Cu}^+_{\text{lip}} + \text{O}_2^{\bullet-} + 2\text{H}^+$	70	42	$\text{Toc} + \text{OH}^{\bullet}_{\text{lip}} \rightarrow \text{Toc}^{\bullet} + \text{H}_2\text{O}$	$1 \cdot 10^9$
12	$\text{Cu}^+_{\text{lip}} + \text{LOOH} \rightarrow \text{Cu}^{2+}_{\text{lip}} + \text{LO}^{\bullet}$	100	43	$\text{TocH} + \text{HOO}^{\bullet} \rightarrow \text{Toc}^{\bullet} + \text{H}_2\text{O}_{2\text{lip}}$	$4 \cdot 10^6$
13	$\text{Cu}^{2+} + \text{LOOH} \rightarrow \text{Cu}^+ + \text{LOO}^{\bullet}$	1	44	$\text{AscH} + \text{Toc}^{\bullet} \rightarrow \text{Asc}^{\bullet} + \text{TocH}$	$1 \cdot 10^4$
Реакції поширення ланцюга					
14	$\text{O}_2^{\bullet-}_{\text{w}} + \text{H}^+ \rightarrow \text{HOO}^{\bullet}$	80	Обрив ланцюга при зіткненні радикалів		
15	$\text{HOO}^{\bullet} \rightarrow \text{O}_2^{\bullet-}_{\text{w}} + \text{H}^+$	10	45	$\text{Asc}^{\bullet} + \text{U}^{\bullet} \rightarrow \text{NRP}$	$5 \cdot 10^7$
16	$\text{H}_2\text{O}_{2\text{w}} + \text{OH}^{\bullet}_{\text{w}} \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2^{\bullet-}_{\text{w}}$	$3,4 \cdot 10^7$	46	$\text{O}_2^{\bullet-}_{\text{w}} + \text{O}_2^{\bullet-}_{\text{w}} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$	0,3
17	$\text{LH} + \text{OH}^{\bullet}_{\text{lip}} \rightarrow \text{LOO}^{\bullet} + \text{H}_2\text{O}$	$1 \cdot 10^9$	47	$\text{Cu}^+_{\text{w}} + \text{O}_2^{\bullet-}_{\text{w}} \rightarrow \text{Cu}^{2+}_{\text{w}} + \text{H}_2\text{O}_{2\text{w}}$	$6 \cdot 10^3$
18	$\text{LH} + \text{HOO}^{\bullet} \rightarrow \text{LOO}^{\bullet} + \text{H}_2\text{O}_{2\text{lip}}$	$2 \cdot 10^6$	48	$\text{Asc}^{\bullet} + \text{O}_2^{\bullet-} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{Asc}$	$5 \cdot 10^6$
19	$\text{Toc}^{\bullet} + \text{LOOH} \rightarrow \text{TocH} + \text{LOO}^{\bullet}$	0,3	49	$\text{Fe}^{2+} + \text{O}_2^{\bullet-} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{H}_2\text{O}_{2\text{w}}$	$2 \cdot 10^6$
Реакції відновлення міді і заліза					
20	$\text{Cu}^{2+}_{\text{w}} + \text{AscH} \rightarrow \text{Asc}^{\bullet} + \text{Cu}^+_{\text{w}}$	3,5	50	$\text{Asc}^{\bullet} + \text{HOO}^{\bullet} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_{2\text{w}} + \text{Asc}$	$1 \cdot 10^7$
21	$\text{UH} + \text{Cu}^{2+}_{\text{w}} \rightarrow \text{Cu}^+_{\text{w}} + \text{U}^{\bullet}$	3,5	51	$\text{AlbCu}^+ + \text{O}_2^{\bullet-} \rightarrow \text{albCu}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_{2\text{w}}$	6
22	$\text{Bili} + \text{Cu}^{2+}_{\text{w}} \rightarrow \text{Cu}^+_{\text{w}} + \text{Bi}^{\bullet}$	3,5	52	$\text{Asc}^{\bullet} + \text{Asc}^{\bullet} \rightarrow \text{NRP}$	$5 \cdot 10^4$
23	$\text{Cu}^{2+}_{\text{w}} + \text{O}_2^{\bullet-}_{\text{w}} \rightarrow \text{Cu}^+_{\text{w}} + \text{O}_2$	$1 \cdot 10^2$	53	$\text{H}_2\text{O}_{2\text{w}} \rightarrow \text{NRP}$	$4 \cdot 10^{-5}$
24	$\text{albCu}^{2+} + \text{AscH} \rightarrow \text{albCu}^+ + \text{Asc}^{\bullet}$	0,3	54	$\text{LOO}^{\bullet} + \text{LOO}^{\bullet} \rightarrow \text{NRP}$	$8 \cdot 10^4$
25	$\text{Asc}^{\bullet} + \text{Cu}^{2+}_{\text{w}} \rightarrow \text{Cu}^+_{\text{w}} + \text{Asc}$	$9 \cdot 10^4$	55	$\text{LO}^{\bullet} + \text{LO}^{\bullet} \rightarrow \text{NRP}$	$1 \cdot 10^8$
26	$\text{Fe}^{3+} + \text{AscH} \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{Asc}^{\bullet} + \text{H}^+$	500	56	$\text{Toc}^{\bullet} + \text{LOO}^{\bullet} \rightarrow \text{NRP}$	$3 \cdot 10^6$
27	$\text{Fe}^{3+} + \text{O}_2^{\bullet-} \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{O}_2$	$2 \cdot 10^6$	57	$\text{Toc}^{\bullet} + \text{Toc}^{\bullet} \rightarrow \text{NRP}$	$5 \cdot 10^3$
28	$\text{Fe}^{3+} + \text{Asc}^{\bullet} \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{Asc}$	$4 \cdot 10^6$	Реакції руйнування сульфгідрильних груп протеїнів		
29	$\text{TocH} + \text{Cu}^{2+}_{\text{lip}} \rightarrow \text{Cu}^+_{\text{lip}} + \text{Toc}^{\bullet}$	80	67	O_2	120
Захоплення радикалів молекулами антиоксидантів					
30	$\text{AscH} + \text{U}^{\bullet} \rightarrow \text{Asc}^{\bullet} + \text{UH}$	$1 \cdot 10^7$	68	$2\text{SH} + \text{Cu}^{2+}_{\text{lip}} \rightarrow 2\text{SOO}^{\bullet} + \text{Cu}^+_{\text{lip}}$	$1 \cdot 10^3$
31	$\text{AscH} + \text{OH}^{\bullet}_{\text{w}} \rightarrow \text{Asc}^{\bullet} + \text{H}_2\text{O}$	$1 \cdot 10^9$	69	$\text{SOO}^{\bullet} + \text{Cu}^+_{\text{lip}} \rightarrow \text{SOOH} + \text{Cu}^{2+}_{\text{lip}}$	$1 \cdot 10^9$
			70	$\text{SH} + \text{OH}^{\bullet}_{\text{lip}} \rightarrow \text{SOO}^{\bullet} + \text{H}_2\text{O}$	$1 \cdot 10^9$
			71	$\text{SH} + \text{SOO}^{\bullet} \rightarrow \text{SOO}^{\bullet} + \text{SOOH}$	$8 \cdot 10^3$
			72	$\text{SH} + \text{LOO}^{\bullet} \rightarrow \text{SOO}^{\bullet} + \text{LOOH}$	$4 \cdot 10^2$
			73	$\text{SOO}^{\bullet} + \text{Toc} \rightarrow \text{Toc}^{\bullet} + \text{SOOH}$	$5 \cdot 10^2$
				$\text{SOO}^{\bullet} + \text{UQH}_2 \rightarrow \text{SOOH} + \text{NRP}$	$8 \cdot 10^4$

партмент СМР якісно нічим не відрізняється від водного компартменту плазми, але роль окремих складових в окисленні може істотно змінитися в зв'язку зі зміною кількісного складу СМР.

У цій моделі була врахована дія ініціаторів (вільних іонів міді і заліза), шлях утворення і дія трьох водних радикалів кисню (супероксид-радикал кисню ($\text{O}_2^{\bullet-}$), гідроксил-радикал (OH^{\bullet}) і пергідроксил-ради-

кал (HOO^{\bullet})), а також складна дія основних водних антиоксидантів СМР (аскорбінова кислота (AscH), білірубін (Bili), урат (UH)). З боку водного компартменту в окисленні беруть участь розчинені в СМР мо-



Початкові концентрації речовин у спинномозковій рідині, прийняті в розрахунках

Речовина	Концентрація, М	Речовина	Концентрація, М
1. $\text{Cu}^{2+}_{\text{lip}}$	$14 \cdot 10^{-9}$	9. UQH	$0,5 \cdot 10^{-9}$
2. alb Cu^{2+}	$2,5 \cdot 10^{-7}$	10. $\text{H}_2\text{O}_{2\text{lip}}$	$1 \cdot 10^{-9}$
3. $\text{O}_2^{\bullet\text{w}}$	$5 \cdot 10^{-10}$	11. AscH	$1,934 \cdot 10^{-5}$
4. O_2	$2 \cdot 10^{-4}$	12. UH	$4 \cdot 10^{-6}$
5. $\text{H}_2\text{O}_{2\text{w}}$	$1 \cdot 10^{-10}$	13. SH	$4,25 \cdot 10^{-7}$
6. LH	$4,25 \cdot 10^{-7}$	14. Bili	$8 \cdot 10^{-9}$
7. TocH	$5,67 \cdot 10^{-9}$	15. Fe^{3+}	$1 \cdot 10^{-9}$
8. LOOH	$1 \cdot 10^{-9}$	16. $\text{Cu}^{2+}_{\text{w}}$	$15 \cdot 10^{-9}$

лекули кисню (O_2), перекису водню (H_2O_2), іони водню (H^+). Молекули перекису водню існують і в ліпідному, і у водному компартментах. Роль гідроперекису водню в присутності вільних іонів металів не зводиться тільки до реакцій Фентона. Як було показано в [9], окислені іони міді і заліза можуть реагувати з $\text{H}_2\text{O}_{2\text{w}}$, приводячи до виникнення супероксид-радикалів кисню. Гідроперекис водню може породжувати O_2^{\bullet} і при зіткненні з водними гідроксил-радикалами. Одночасно, але з меншою швидкістю відбувається розпад пергідроксил-радикалів за зворотною реакцією. Радикали, що утворилися в перерахованих процесах, беруть участь у різних реакціях, що розвивають ланцюг окислення ліпопротеїнів. При взаємодії двох радикалів $\text{O}_2^{\bullet\text{w}}$ у присутності протона утворюється перекис водню. Здатність супероксид-радикала до відновлення й окислення міді і заліза добре вивчена і врахована в цій моделі (див. табл. 1).

Кисень у процесі ПОЛ відіграє важливу роль. За участі кисню при наявності вільних іонів заліза та міді і при високій концентрації аскорбату, властивій СМР людини (табл. 2), у СМР відбувається активне утворення радикалів кисню під дією відновлених іонів міді і заліза. Кисень також здатний дуже повільно, з константою швидкості $6 \cdot 10^{-5} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ взаємодіяти з аскорбіновою кислотою, породжуючи супероксид кисню. Супероксид-радикал кисню утворюється і при реагуванні молекули кисню з радикалом аскорбату. Ця реакція відбувається з досить великою швидкістю (константа швидкості реакції $\sim 600 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) і при досить високій концентрації радикалів аскорбату (Asc $^{\bullet}$) може служити основним джерелом радикалів кисню у водному компартменті СМР.

У нашій моделі ініціаторами є іони міді (Cu^{2+}) і заліза

(Fe^{3+}), що потрапляють до пробірки з ліпопротеїнами при розведенні СМР, а також радикали токоферолу й аскорбату, що утворюються в процесі дії антиоксидантів. Вільні іони міді і заліза відсутні в нормальній спинномозковій рідині, але можуть бути присутні у СМР хворих на ХА. Відновлення міді і заліза відбувається при взаємодії цих іонів з водними антиоксидантами, і вільні відновлені іони генерують гідроксил-радикали згідно з реакцією Фентона.

Разом з іонами міді важливу роль у ПОЛ відіграють іони заліза. До цієї моделі включені реакції взаємодії відновлених й окислених іонів заліза з гідроперекисом водню та супероксид-радикалом, а також реакція відновленого іона заліза з молекулярним киснем. Усі вони поповнюють кількість реактивних з'єднань кисню у водному компартменті СМР.

Початкові умови окислення

У роботі було прийнято, що іони Cu^{2+} при автоокисненні СМР розподілялися між ліпідним і водним компартментами в концентраціях $14 \cdot 10^{-9}$ і $15 \cdot 10^{-9} \text{ M}$ відповідно (при загальній кількості міді $\sim 30 \cdot 10^{-9} \text{ M}$). При цьому приймалося, що кожен ліпопротеїн в умовах автоокислення *in vitro* утримує один іон міді. Програмний комплекс, використаний для моделювання процесів окислення лі-

підів, базується на розв'язанні системи звичайних диференціальних рівнянь. Розв'язання динамічної системи ПОЛ реалізоване за допомогою пакета прикладних програм Matlab 5.3 для жорстких диференціальних рівнянь "Solve stiff differential equations ode23s".

Нижче наведено прийняті в роботі перелік реакцій (див. табл. 1) і початкові концентрації речовин у десятикратно розведеної спинномозковій рідині (див. табл. 2).

Було перевірено дію окремих реакцій моделі на ПОЛ СМР за методикою, розробленою в [10]. Результати перевірки показали, що в лаг-фазі визначальними є реакції окислення кисню радикалом аскорбату до супероксид-радикала кисню, реакція O_2^{\bullet} з радикалом аскорбату, що утворює H_2O_2 , і реакція видалення надлишкових молекул H_2O_2 у СМР.

У фазі швидкого зросту головними реакціями є реакції рекомбінації ліпідних пероксил-радикалів, реакції руйнування ліпідів пероксил-радикалами і захоплення пероксил-радикалів токоферолом, а також фентонівська реакція утворення гідроксил-радикалів у водній фазі відновленими іонами заліза. Процес окислення в цілому (дві фази окислення) визначає реакція руйнування ліпідів пергідроксил-радикалами кисню HO_2^{\bullet} , вона однаково сильно діє і на окислення ліпідів, і на окислення протеїнів.



Перевірка адекватності моделі експериментальним даним

В експериментах [1] були встановлені такі особливості окислення СМР: існують три фази окислення; аскорбат визначає тривалість лаг-фази; витрата токоферолу починається після витрати аскорбату.

Результати розрахунків кінетичної кривої накопичення LOOH наведено на рисунку. Розрахунки проводилися в умовах експерименту. Кінетика накопичення LOOH згодом має три явно виражені фази окислення. На рисунку також наведено кінетичні криві витрати двох головних антиоксидантів СМР — аскорбату і токоферолу. Усі три криві побу-

довані у відносних координатах: $LOOH/LOOH_{max}$, $AsCH/AsCH_0$, $ToCH/ToCH_0$. Видно, що модельні розрахунки повністю підтверджують експериментальні дані: тривалість лаг-фази визначається витратою аскорбату, а тривалість фази швидкого росту — витратою токоферолу: при t_{lag} концентрація аскорбату дорівнює 3 % від початкової, а концентрація токоферолу приблизно 100 %, при t_{max} концентрація токоферолу — 1,5 %.

Результати кількісного порівняння параметрів окислення СМР подано в табл. 3.

Висновки

Порівняння результатів розрахунків з експеримен-

тальними даними [1] показує, що результати моделювання узгоджуються з результатами вимірів практично з експериментальною точністю. Звідси випливає, що модель придатна для дослідження невивчених питань, пов'язаних з окисленням спинномозкової рідини. Зокрема, за допомогою запропонованої моделі можна вивчати такі складні, повністю не з'ясовані питання, як дія β -амілоїду у здоровому мозку та в умовах, наближених до ХА.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Increased lipoprotein oxidation in Alzheimer's disease* / S. Schippling, A. Kontush, S. Artl et al. // *Free Rad. Biol. Med.* — 2000. — Vol. 28, N 3. — P. 351-360.

2. *Oxidative stress in Alzheimer's disease* / M. Smith, A. Nunomura, A. Raina, G. Perry // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2000. — Vol. 1502. — P. 139-144.

3. *Amyloid- β is an antioxidant for lipoprotein in cerebrospinal fluid and plasma* / A. Kontush, C. Berndt, W. Weber et al. // *Free Radical Biology & Medicine* — 2001. — Vol. 30, N 1. — P. 119-128.

4. *Окислення ліпопротеїнів, ініційоване іонами Cu^{2+} , у спинномозковій рідині* / С. А. Щекатоліна, М. С. Бичкова, А. С. Контуш, О. М. Іванова // *Одес. мед. журнал.* — 2003 — № 1 (75). — С. 34-36.

5. *Семенцова Н. О., Щекатоліна С. А., Контуш А. С. Моделювання процесу перекисного окислення ліпідів у ліпопротеїнах низької густини* // Там же. — 1998. — № 5 (49). — С. 13-17.

6. *Fukuzawa K., Fujii T. Peroxide Dependent and independent lipid Peroxidation: Site-Specific Mechanisms of Initiation by Chelation by Chelated Iron and Inhibition by α -Tocopherol* // *Lipids.* — 1992. — Vol. 27, N 3. — P. 227-233.

7. *Kinetic study of the Prooxidant Effect of tocopherol on hydrogen Abstraction from Lipid Hydroperoxides by Tocopheroxyls in Solution* / K. Mukai, K. Sawada, Y. Kohno, J. Terao // *Lipids.* — 1993. — Vol. 28, N 8. — P. 747-752.

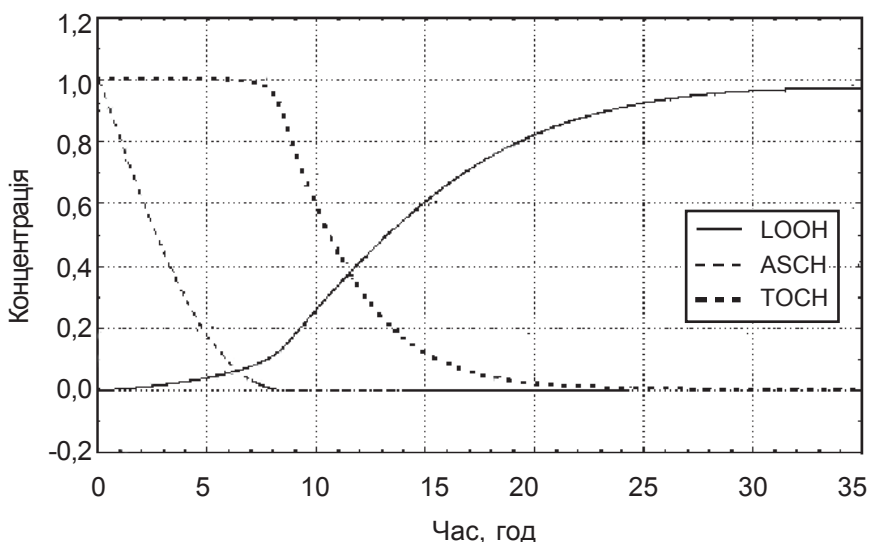


Рисунок. Кінетична крива накопичення LOOH і руйнування антиоксидантів

Таблиця 3

Порівняння результатів модельних розрахунків з експериментальними даними [3]

Параметри процесу ПОЛ	Результати розрахунку	Результати експерименту
Час лаг-фази (t_{lag}), год	7	2–20
Повний час окислення (t_{max}), год	21	25–50
Швидкість накопичення LOOH (V) у лаг-фазі (v_{lag}), М/год	$3 \cdot 10^{-9}$	$\sim 0,6 \cdot 10^{-9}$
V у фазі швидкого росту (v_{prop}), М/год	$2,65 \cdot 10^{-8}$	$\sim 6 \cdot 10^{-8}$
[LOOH] наприкінці лаг-фази ($LOOH_{t_{lag}}$), М	$2,5 \cdot 10^{-8}$	$\sim 6 \cdot 10^{-9}$
Максимальна концентрація LOOH ($LOOH_{max}$), М	$3,4 \cdot 10^{-7}$	$\sim 3 \cdot 10^{-7}$



8. Charles F. Babbs and Melissa Gale Steiner Simulation of free radical reactions in biology and medicine; a new two-compartment kinetic model of intracellular lipid peroxidation // Free Radical Biology and Medicine. — 1990. — Vol. 8 — P. 471-485.

9. A mathematical model for lipid peroxidation in inner mitochondrial membranes / F. Antunes, A. Salvador, H. S. Marinho, R. E. Pinto // Travaux de Laboratoire. — September, 1994. — Vol. 1 (34). — P. 21-54.

10. Семенцова Н. О., Щекатоліна С. А., Контуш А. С. Аналіз можливостей моделі перекисного окислення ліпідів у ліпопротеїнах низької густини // Одес. мед. журнал. — 1998. — № 6 (50). — С. 14-18.

УДК 616.24-056,3-084.5

Ф. Й. Щепанський, В. Й. Кресюн, В. К. Напханюк, М. С. Регада

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У СИРОВАТЦІ КРОВІ САМЦІВ ПРИ МОДЕЛЬНОМУ ПРОЦЕСІ АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ АНТИОКСИДАНТОМ АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛОМ АЦЕТАТОМ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА) — імунно-алергічне захворювання легень, яке характеризується дифузним ураженням альвеол і термінальних бронхіол і проявляється у вигляді дифузно-розсіяних альвеолітів.

Ця патологія становить близько 2,3 % від усіх захворювань бронхолегеневого апарату. Сьогодні описано понад двадцять професій, у представників яких виникає ЕАА [5–10].

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в пульмонології, імунології, алергології, фармакології, патологічній фізіології, проблема альвеоліту нині залишається до кінця не вивченою.

За останні десятиріччя особливу увагу процесам пероксидації ліпідів приділяють як теоретики, так і клініцисти.

Стаціонарний рівень вільнорадикального окиснення (ВРО) та перекисного окис-

нення ліпідів (ПОЛ) в організмі підтримується завдяки активності ферментних і неферментних антиоксидантних систем (АОС). Початкові стадії процесу ВРО контролюються супероксиддисмутазою (СОД), яка дезактивує супероксидний радикал і відповідно зменшує загальний токсичний ефект активних форм кисню. Пероксид водню, що утворюється при дисмутації супероксидного аніона, розкладається каталазою. Доведено, що активізація ВРО і ПОЛ є неспецифічною патогенетичною ланкою формування багатьох патологічних процесів у організмі. Реакції ВРО і ПОЛ як показники стабільності стаціонарного режиму перетворень в організмі та його адаптаційних потенцій визначають можливість розвитку патології [2].

Зважаючи на це, вивчення патофізіологічних механізмів розвитку ЕАА та ролі в них порушень процесів ПОЛ і АОС має важливе значення для розуміння окремих ланок патоген-

незу цього бронхолегеневого захворювання. Тим більше, що такі етіологічні фактори, як алергія, запалення, гіпоксія, стрес, спричинюють активізацію процесів ПОЛ, а з часом призводять до виснаження АОС.

Метою нашого дослідження було вивчення порушень функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи в крові морських свинок при модельному процесі алергічного альвеоліту (МПАА) та їх корекція альфа-токоферолом ацетатом.

Матеріали та методи дослідження

Досліди були проведені на 30 морських свинках-самців масою тіла 0,25–0,27 кг. Тварин розподілили на три групи. Перша — інтактні морські свинки (10) — контроль, друга — тварини з МПАА (10) до лікування і третя — хворі морські свинки на МПАА після лікування альфа-токоферолом ацетатом (вітаміном Е ацета-

