

Оксидативный стресс у животных: роль в онкогенезе глазами патоморфолога

Н.В. Митрохина, кандидат ветеринарных наук, ветеринарный врач-патоморфолог (nv@mitrokhina.ru), заведующая ветеринарным Центром патоморфологии и лабораторной диагностики доктора Митрохиной (109202, РФ, Москва, Бронницкий переулок, д. 1.).

Окислительный (оксидативный) стресс представляет собой патологическое накопление свободных радикалов, способствующих запуску механизмов повреждающего действия внутри клеток. Свободный радикал — атом со свободным или не достающим электроном, который стремится восстановить утраченный электрон, забирая его у других молекул, в результате чего снова образуется свободный радикал. Механизм носит цепной характер. Дополнительным стимулом к появлению свободных радикалов кислорода служит гипоксия. При любом способе поражения клеток (механическом, бактериологическом, вирусном, химическом и т. д.) происходит разрушение мембраны клетки, что приводит к развитию в ней и окружающих ее клетках гипоксии. Гипоксия клеток неизбежно ведет к развитию воспалительной реакции, что влечет за собой образование свободных радикалов кислорода и, как следствие, развитие оксидативного стресса.

Ключевые слова: оксидативный стресс, канцерогенез, радикалы, дыхательный взрыв.

Oxidative stress in animals: role in oncogenesis from pathomorphologist view

N.V. Mitrokhina, PhD in Veterinary Sc., veterinary doctor-pathologist (nv@mitrokhina.ru), Head of Centre for veterinary pathomorphology and laboratory diagnostics of Dr. Mitrokhina (1, Bronnitskiy side-str., Moscow, RF, 109202).

Oxidative stress is a pathological accumulation of free radicals that contribute to the launch of intracellular damaging action mechanisms. Free radical is an atom possessing free or missing electron, and seeking to restore the lost electron, taking it from other molecules — as a result a new free radical is formed. The mechanism is chain reaction-based. Hypoxia acts as an additional stimulus to the appearance of oxygen free radicals. Cell hypoxia develops following any type of cell damage: mechanical, bacteriological, chemical, etc. Cell hypoxia inevitably leads to the development of an inflammatory reaction, which is followed by the formation of oxygen free radicals and, as a result, by oxidative stress development.

Keywords: oxidative stress, carcinogenesis, radicals, respiratory explosion.

Сокращения: ROS — Reactive oxygen species (реактивные кислородные виды)

Введение

Окислительный стресс (оксидативный стресс) — процесс повреждения клетки в результате окисления. Окислительный стресс представляет собой состояние нарушенного баланса между свободными радикалами (окислителями, реактивными кислородными видами — ROS) и антиоксидантами в организме. Как свободные радикалы, так и антиоксиданты естественным образом образуются в организме для обеспечения многих жизненно-важных процессов. Если увеличивается количество свободных радикалов или уменьшается антиоксидантная активность, то начинается так называемый антиоксидантный стресс.

Свободными радикалами (или оксидантами) называют атомы, имеющие на внешнем электронном уровне неспаренные электроны. Такие атомы обладают высокой химической активностью. Они стремятся либо получить недостающие электроны, забрав их у других молекул, либо отдать свой лишний (рис. 1).

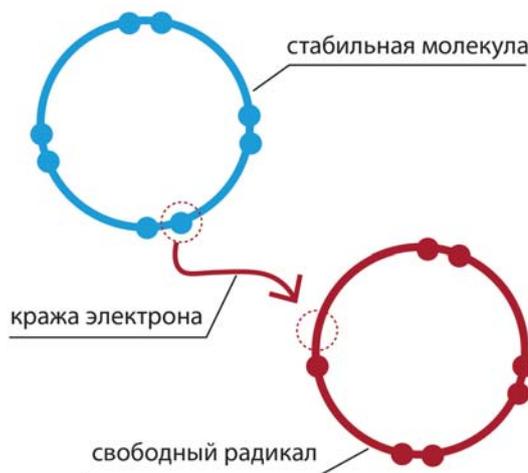


Рис. 1. Свободный радикал и стабильная молекула
Fig. 1. Free radical and stable molecule

Если оксидант забирает электрон у другой молекулы, та, превратившись в новый свободный радикал, забирает электрон у следующей молекулы и т. д. Начи-

нается своеобразная «цепная реакция» последовательного окисления с образованием свободных радикалов. Как правило, вся цепь образования свободных радикалов начинается с кислорода. Молекулярный кислород содержит два неспаренных электрона, занимающие внешние орбиты, каждая из которых может принять еще один электрон. Образующиеся в результате окислительных реакций промежуточные продукты — супероксидный радикал (O_2^-), пероксид водорода (H_2O_2) и радикал ($HO^•$) — являются мощными окислителями, накопление которых чрезвычайно токсично для тканей организма.

Существующая в организме система защиты от свободных радикалов включает в себя два основных способа: неферментативный и ферментативный.

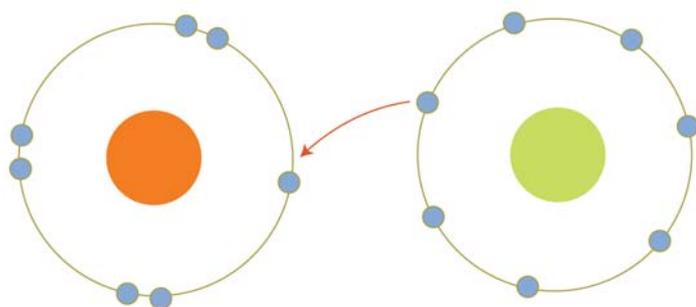
Неферментативная защита осуществляется с помощью антиоксидантов — веществ, взаимодействующих со свободными радикалами, в результате чего снижается реакционная способность последних и прекращается их отрицательное воздействие на организм (рис. 2). К веществам, обладающим высокой антиоксидантной активностью, относятся витамины А, С, Е, микроэлементы селен, цинк, медь, марганец, железо.

Ферментативная защита от свободных радикалов обеспечивается комплексом двух ферментов: супероксиддисмутазой и каталазой (рис. 3). В результате ферментативных реакций пероксид водорода разлагается на воду и кислород.

Окислительный стресс может запускаться различными стрессорами: например, экстремальными условиями окружающей среды, чрезмерными физическими нагрузками, неполноценным или несбалансированным питанием. Внешние факторы, такие как загрязнение, потребление токсичных и канцерогенных веществ, повреждение клеток вирусами и др., также вызывают образование свободных радикалов. Стрессор инициирует любой из факторов, играющих решающую роль в поддержании клеточного гомеостаза [2]. Окислительный стресс возникает, когда генерация свободных радикалов намного превышает способность антиоксидантной защиты организма, тем самым способствуя повреждению клеток и тканей.

Физиологический путь образования биорадикалов

Физиологический путь образования свободных радикалов связан с развитием воспалительной реакции [1, 4]. Воспалительная реакция запускается любым повреждающим фактором, действующим на любую клетку



Свободный радикал
нейтрализуется
полученным электроном

Антиоксидант
имеет лишний электрон

Рис. 2. Неферментативные антиоксиданты
Fig. 2. Non-enzymatic antioxidants

Супероксиддисмутаза



Каталаза

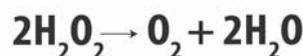


Рис. 3. Ферменты антиоксидантной системы
Fig. 3. Enzymes of the antioxidant system

организма. Основной механизм повреждения клеток — это гипоксия, приводящая к их дистрофии и некрозу. В случае некроза клеток развивается локальная тканевая воспалительная реакция. На разных стадиях воспаления и при различных условиях его течения (присоединение вторичной микрофлоры, иммунодепрессивное состояние организма, хронические заболевания и т. д.) клеточный компонент воспалительной реакции может быть различным. Основными участками воспаления являются нейтрофилы и макрофаги, выявляемые на разных стадиях воспалительного процесса. Одним из стереотипных проявлений функциональной готовности нейтрофилов и макрофагов к фагоцитозу является состояние их обмена веществ, получившее в литературе название «дыхательного взрыва» (рис. 4).

Термин отражает быстротечность и интенсивность мобилизации энергетических ресурсов нейтрофилами и макрофагами в ответ на воздействие на их цитоплазматическую мембрану разнообразных по химической природе соединений: белков бактерий, иммуноглобулинов классов IgG, IgM и маркированных ими микроорганизмов, поверхностно активных веществ. Дыхательный взрыв характеризуется резким усилением биохимических превращений, связанных с вовлечением кислорода и его химически реактивных производных

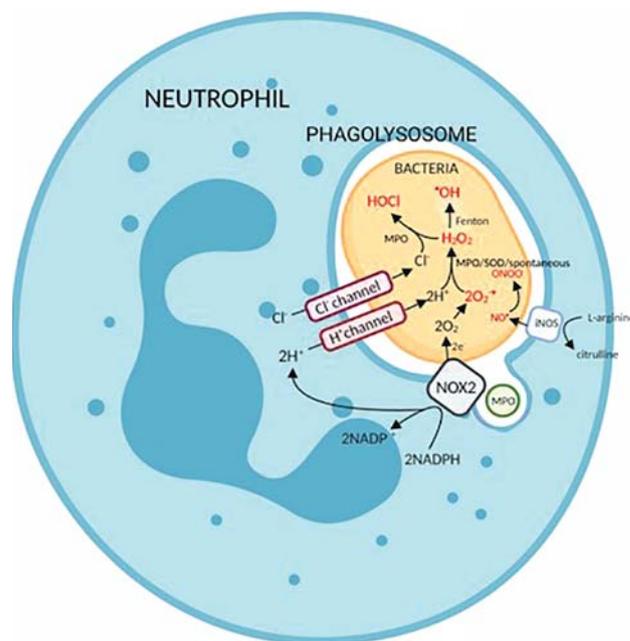


Рис. 4. Генерация активного кислорода при респираторном взрыве. Neutrophil — нейтрофил, phagolysosome — фаголизосома, channel — канал

Fig. 4. Generation of active oxygen in a respiratory explosion

в разнообразные защитные и повреждающие реакции организма [1]. Наблюдается увеличение поглощения кислорода фагоцитами в 2...20 раз по сравнению с исходным уровнем покоящейся клетки, генерация заметных количеств супероксидного радикала (O_2^-) и пероксида водорода (H_2O_2), интенсификация окисления глюкозы [2].

Таким образом, при стимулировании фагоцитов любыми внешними и внутренними факторами развивается каскад биохимических реакций, ведущий к образованию пероксида водорода, обеспечивающего бактерицидный эффект, и свободных радикалов кислорода, вызывающих окислительный стресс. Пероксид водорода также вовлекается в реакции, в результате которых образуются активные формы хлора — основного бактерицидного агента нейтрофилов [1, 2].

Повреждающее действие свободных радикалов на клетки

Свободные радикалы участвуют в процессах старения, канцерогенеза, химического и лекарственного поражения клеток, воспаления, радиоактивного повреждения, кислородной и озоновой токсичности. Базисным механизмом патологий при свободно-радикальных процессах служит изменение свойств биомембран клеток (рис. 5). Например, при ишемии тканей мозга или миокарда, главная патологическая роль свободных радикалов заключается в том, что они активно взаимодействуют с молекулами, формирующими нейрональные и внутриклеточные мембраны. Повышается вязкость мембран, утрачивается их пластичность и функциональное состояние [3].

Под воздействием свободных радикалов лейкоциты и тромбоциты, вследствие увеличивающейся адгезии, закупоривают капилляры. Усугубляется этот процесс и увеличением ригидности эритроцитов, что резко усиливает нарушение оксигенации тканей. Угнетаются процессы фибринолиза крови, расширяется зона повреждения тканей, развиваются ишемия и отеки.

Конечно, в организме существует эндогенная антиоксидантная система, но при критических уровнях гипоксии она несостоятельна. Большинство клеток может переносить умеренную степень окислительного

Повреждающее действие свободных радикалов на компоненты клетки

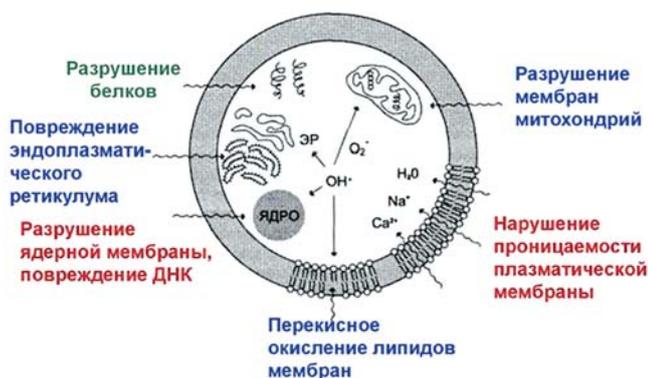


Рис. 5. Повреждающее действие свободных радикалов на компоненты клетки

Fig. 5. Damaging effect of free radicals on cell components

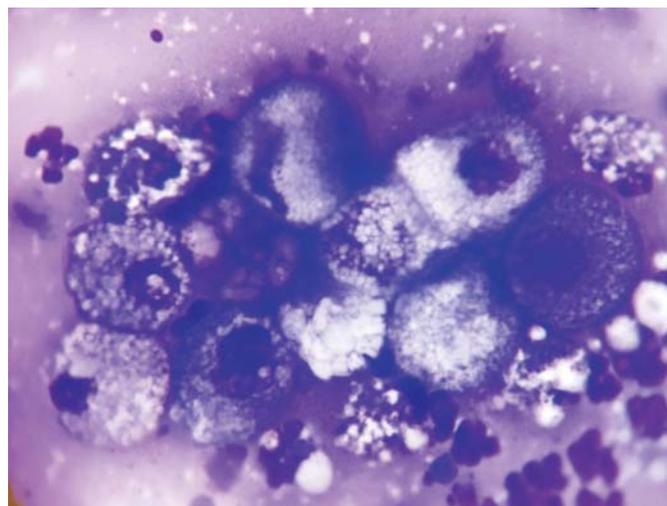


Рис. 6. Цитограмма. Макрофагальное воспаление. Окраска по Май-Грюнвальду, ок. 10, об. 100

Fig. 6. Cytogram. Macrophage inflammation. May-Grunwald color, eyepiece 10, lens 100

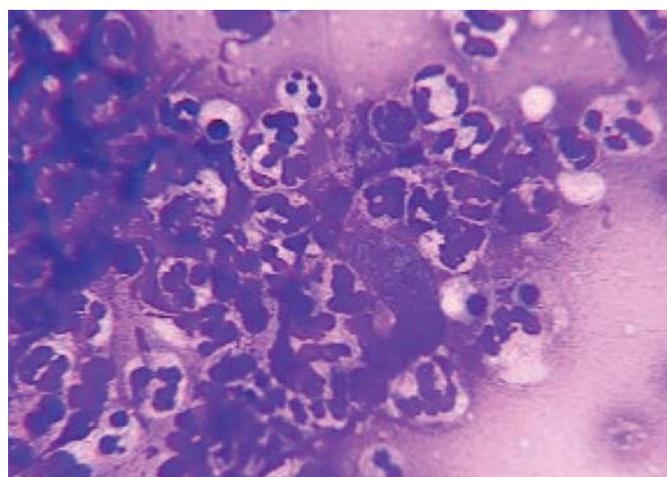


Рис. 7. Цитограмма. Нейтрофильное воспаление. Окраска по Май-Грюнвальду, ок. 10, об. 100

Fig. 7. Cytogram. Neutrophilic inflammation. May-Grunwald color, eyepiece 10, lens 100

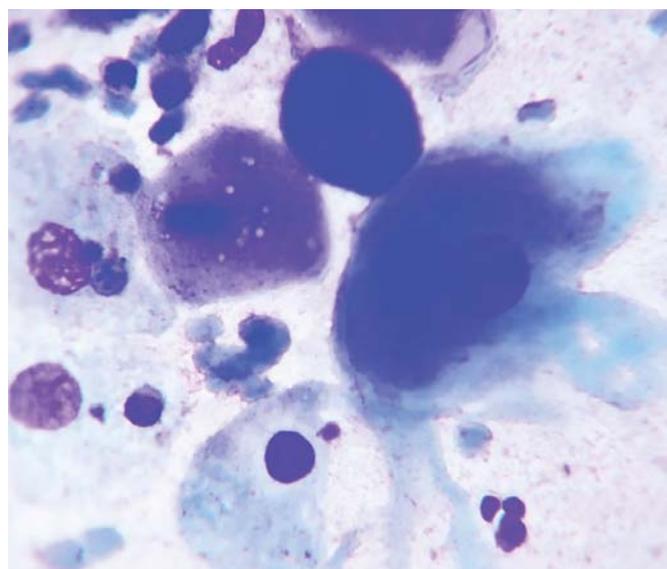


Рис. 8. Цитограмма. Феномен эмпериполеза. Окраска по Май-Грюнвальду, ок. 10, об. 100

Fig. 8. Cytogram. The phenomenon emperipolesis. May-Grunwald color, eyepiece 10, lens 100

стресса благодаря тому, что они обладают репаративной системой, выявляющей и удаляющей поврежденные окислением молекулы, которые затем заменяются. Кроме того, клетки могут повысить свою антиоксидантную защиту в ответ на окислительный стресс. Однако при выраженном окислительном стрессе все молекулы организма (липиды, белки, нуклеиновые кислоты и углеводы) могут быть потенциальными мишенями окислительного повреждения.

Поскольку формирование тканевой гипоксии признано пусковым звеном развития типового патологического процесса, использование антигипоксантов и антиоксидантов патогенетически обосновано при любой острой патологии.

Клеточные реакции при окислительном стрессе.

Воспалительная реакция, развивающаяся в тканях при окислительном стрессе, демонстрирует наличие в препаратах клеток нейтрофильного и моноцитарного ряда (рис. 6, 7). Сегментоядерные нейтрофилы в состоянии «дыхательного взрыва» претерпевают морфологические изменения в виде гиперсегментации ядер, вакуолизации цитоплазмы или ее токсигенной зернистости.

Другим тканевым феноменом при развитии окислительного стресса является эмпириопоз — активное проникновение одной клетки, в типичных случаях это мегакариоциты или макрофаги, в другие клетки. Этот процесс физически и морфологически напоминает фагоцитоз, но отличается от него тем, что проникающая внутрь клетки «хозяина» клетка «гость» находится там временно, оставаясь жизнеспособной и сохраняя все свои нормальные физиологические и морфологические свойства на протяжении всего периода пребывания внутри клетки «хозяина», после чего способна покинуть клетку «хозяина» без каких-либо последствий для себя (рис. 8).

Окислительный стресс и канцерогенез

Общая концепция канцерогенеза на современном этапе рассматривается как каскад последовательных событий, обусловленных негативным влиянием ряда эндогенных и экзогенных факторов, разворачивающихся в том или другом органе-мишени и, собственно, в клетке и ее протективно-туморогенном микроокружении. К основным проявлениям данного воздействия относят нарушения целостности клеточных мембран и ядерного аппарата клетки, приводящие к накоплению генных мутаций с последующей опухолевой трансформацией. Так, развитие опухолевого роста невозможно без вовлечения в процесс почти всех систем организма, извращения метаболических путей и механизмов функционирования клетки. Непосредственными участниками данных процессов являются нарушения окислительно-восстановительных параметров, что приводит к окислительному стрессу [5].

Таким образом, окислительный стресс — это резкое усиление окислительных процессов в организме при недостаточном функционировании антиоксидантной системы. Сигналом для запуска стресс-реакции может служить изменение внутренней среды клетки, например, смещение перекисного гомеостаза в направлении активации окислительных процессов. Сбалансированность между обеими частями окислительно-антиоксидантной системы является необходимым условием для поддержания нормальной жизнедеятельности клетки.

Нарушение баланса, обусловленное стимуляцией свободнорадикального окисления и снижением активности антиоксидантов, может привести к накоплению продуктов свободнорадикального окисления. Последнее, в силу их высокой реакционной способности, могут вызывать изменение структуры нуклеопротеидов, белков, липидов и других важнейших соединений, что приведет к разрушению мембран клеток и их гибели, а это чревато развитием в организме патологических процессов.

Заключение

Большинство реактивных форм кислорода постоянно образуются в клетке, но их уровень в норме настолько небольшой, что клетка инактивирует их с помощью антиоксидантной системы. Повышенное содержание токсичных реактивных форм кислорода, таких как пероксиды и свободные радикалы, вызывает окислительный стресс. В результате действия реактивных форм кислорода такие важные компоненты клетки, как липиды и ДНК, окисляются.

Окислительный стресс является причиной или важной составляющей многих серьезных заболеваний. Клетки могут вернуться в исходное состояние при небольших нарушениях. Однако более выраженный окислительный стресс вызывает их гибель.

Окислительный стресс является мощным канцерогенным фактором, вызывая повреждения цитоплазматического и ядерного аппарата клетки, окислительные реакции вызывают накопления клеточных мутаций, ведущих к образованию опухолевого роста.

Конфликт интересов

Автор статьи не имеет финансовых или личных отношений с другими лицами или организациями, которые могли бы повлиять на достоверность или содержание этой работы.

Библиография

1. Меньщикова, Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь, Н.Ф. Круговых, В.А. Труфакин. — М.: Слово, 2006. — 556 с.
2. Нельсон, Д. Основы биохимии Ленинджера. Том 2. / Д. Нельсон, М. Кокс. — М.: Лаборатория знаний, 2011. — 691 с.
3. Солвей, Дж.Г. Наглядная медицинская биохимия / Дж.Г. Солвей. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2011. — 136 с.
4. Глебов, А.Н. Роль кислородсвязывающих свойств крови в развитии окислительного стресса, индуцированного липополисахаридом / А.Н. Глебов, Е.В. Шульга, В.В. Зинчук // Под ред. Зинчука В.В. — Гродно: ГрГМУ, 2011. — 215 с.
5. Шапошников, А.В. Канцерогенез и окислительный стресс / А.В. Шапошников, Л.А. Рядинская // Кубанский научно-медицинский вестник. — 2010. — № 3, С. 117-118.

References

1. Men'shnikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar' I.A., Krugovoy' x N.F., Trufakin V.A., *Okislitel' ny' j stress. Prooksidanty' i antioksidanty' [Oxidative stress. Prooxidants and the antioxidants]*, Moscow, Slovo, 2006, 556 p.
2. Nel'son D., Koks M., *Osnovy' bioximii Lenindzhera [Bases of the biochemistry of Lehninger]*, Vol. 2, Moscow, Laboratoriya znaniy [Laboratory of the knowledge], 2011, 691 p.
3. Solvej Dzh.G., *Naglyadnaya medicinskaya bioximiya [Visual medical biochemistry]*, Moscow, GEOTAR — Media, 2011, 136 p.
4. Glebov A.N., Shul'ga E.V., Zinchuk V.V.; pod red. Zinchuka V.V., *Rol' kislorodsvyazy' vayushhix svojstv krovi v razvitii okislitel' nogo stressa, inducirovannogo lipopolisaxaridom [Role of the oxygen linked properties of the blood in the development of the lipopolysaccharide-induced oxidative stress]*, Grodno, GrSMU, 2011, 215 p.
5. Shaposhnikov A.V., Ryadinskaya L.A., *Kancerogenez i oksidativny' j stress [Carcinogenesis and the oxidative stress]*, *Kubanskij nauchno-meditsinskij vestnik [Kuban scientific-medical herald]*, 2010, No. 3, pp. 117-118.