

Патобиохимические основы интенсификации перекисного окисления липидов высокотоксичными индукторами цитохрома P-450

Кречетов С.П.

Институт машиноведения им. А.А. Благонравова РАН, г. Москва

Цель: обосновать патобиохимический механизм токсического действия полихлорированных дибензо-п-диоксинов.

Методы: проведено обобщение экспериментальных данных о динамике изменений перекисного окисления липидов (ПОЛ), образования активных форм кислорода (АФК), параметров P-450-содержащей оксидазы с смешанными функциями (ОСФ) и активности антиоксидантных ферментов во внутренних органах лабораторных млекопитающих при воздействии 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксина (ТХДД, диоксина) – наиболее токсичного представителя полихлорированных дибензо-п-диоксинов.

Результаты: Окислительный стресс, сопровождающийся увеличением образования АФК и интенсификацией ПОЛ, рассматривается как основное патогенетическое звено в инициации необратимых патобиохимических изменений, имеющих место при отравлении ТХДД. Кроме того диоксин характеризуется как наиболее сильный индуктор цитохром P-450-содержащей ОСФ. Однако роль указанной монооксигеназы в наблюдаемых прооксидантных изменениях остается неясной. Сопоставление экспериментальных данных о динамике вызываемых ТХДД изменений ПОЛ, образования АФК, параметров P-450-содержащей ОСФ и активности антиоксидантных ферментов во внутренних органах лабораторных млекопитающих позволяет предположить, что причиной наблюдаемого прооксидантного сдвига является способность ТХДД, как практически не окисляемого субстрата, к разобщению монооксигеназного цикла и снижению пероксидазной активности цитохрома P-450. Последнее особенно важно, поскольку означает подавление диоксином важнейшего антиоксидантного фактора в мембранах эндоплазматического ретикулума (ЭПР). В свете изложенного индукция цитохрома P-450 выступает не просто как эволюционно сформировавшийся механизм оптимизации клеточного метаболизма при увеличении содержания в организме субстратов цитохром P-450-содержащей ОСФ, но и как способ повышения уровня антиоксидантной защиты в условиях повышенного образования АФК, которое может сопровождать функционирование данной монооксигеназы. В отличие от ТХДД другие индукторы метилхолантренового ряда подвергаются достаточно интенсивному метаболизму. Поэтому при их попадании в организм нарушение обмена АФК, если имеет место, то носит не продолжительный характер, а в последующем, как следствие увеличения содержания свободного цитохрома P-450, даже наблюдается понижение интенсивности ПОЛ в мембранах ЭПР и их более высокая устойчивость к прооксидантным воздействиям.

Выводы: Таким образом, попадание в организм ксенобиотика типа ТХДД, обладающего сродством к цитохрому P-450 и устойчивого к окислению, сопровождается увеличением образования АФК с последующей активацией ПОЛ в мембранах ЭПР вследствие интенсификации монооксигеназного цикла и выпадения внедрения кислорода в субстрат, а также вследствие пониженной способности комплекса цитохрома P-450 с ТХДД к утилизации перекиси водорода и других гидроперекисей. Возникающий в результате устойчивый прооксидантный сдвиг является причиной необратимых патобиохимических изменений в обогащенных цитохромом P-450 клетках, что приводит к их гибели.