

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ ОКИСНОГО СТРЕСУ У ПАТОГЕНЕЗІ HELICOBACTER PYLORI-АСОЦІЙОВАНИХ ХВОРОБ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ

О.П. Єлісєєва, Х.О. Семен, А.П. Черкас, Д.В. Камінський

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: окисний стрес, 4-гідроксиноненаль, *Helicobacter pylori*-асоційовані хвороби гастродуоденальної зони.

Поняття окисного стресу з'явилося в літературі 7—10 років тому для означення дисбалансу в системі прооксиданти/антиоксиданти, що супроводжується нагромадженням у клітинах та тканинах недоокислених продуктів окисної деструкції на тлі зниженої активності антиоксидантної системи, її ферментативної та неферментативної ланок [3, 4, 34, 46]. До продуктів вільнорадикальної деструкції, які у великих кількостях є токсичними для клітин, належать первинні (гідропероксиди жирних кислот) та вторинні (малоновий діальдегід, 4-гідроксиноненаль, акролеїн та ін.) продукти ліпопероксидації, а також окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот. До основних ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ) традиційно зараховують каталазу, супероксиддисмутазу (СОД), глутатіонпероксидазу (ГПО), глутатіон-S-трансферазу, глутатіонредуктазу, а також пероксиредоксини. Неферментативна ланка АОЗ представлена низкою низькомолекулярних сполук, серед яких найважливішими є глутатіон, вітаміни Е, С, А, низькомолекулярні протеїни — церулоплазмін, трансферин, металотіонеїни тощо [3, 13, 29].

Слід зазначити, що дослідженнями останніх років продемонстровано дві важливі обставини стосовно підтримання балансу в системі: пероксидне окиснення ліпідів — антиоксидантна система (ПОЛ—АОС). По-перше, на сьогодні зрозуміло, що нагромадження продуктів вільнорадикальної деструкції в клітинах і тканинах є наслідком їхнього утворення та утилізації за участю різноманітних метаболічних шляхів, активність яких спрямована на підтримання цього балансу [1, 7, 9, 13, 34, 45, 46]. З'явилося багато нових фактів стосовно надзвичайно важливої регуляторної ролі продуктів ліпопероксидації, вплив яких переважно має дозозалежний «синусоїдний» характер [29, 43]. Зокрема, до функціонально активних метаболітів належать вторинні продукти пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), такі як малоновий діальдегід (МДА) і, особливо, — 4-гідроксиноненаль (4-ГН) [17, 29]. Перебіг біохімічних реакцій їхнього утворення є не менш важливим, ніж реакцій їхньої утилізації, що загалом тонізує функціональну активність метаболічної системи і запобігає надмірному нагромадженню недоокислених, електронно збуджених продуктів [1, 7, 45, 46].

По-друге, найголовніше, інтенсивність окисно-відновних реакцій і аеробного обміну, зокрема, є відповідальною за підтримання оптимальних фізіологічних концентрацій практично всіх регуляторних субстанцій, а також співвідношень між ними [9, 45]. Висока інтенсивність редокс-реакцій сприяє частішим флюктуаціям регуляторних і сигнальних молекул, повнішому окисленню проміжних метаболітів, забезпечує ефективне функціонування прямих і зворотних зв'язків у організмі.

Багато дослідників стверджують, що головну роль у підтриманні високої інтенсивності редокс-процесів відіграють мітохондрії (МХ), а саме, швидкість перенесення електронів у дихальному ланцюзі [1, 9, 45, 46]. Як нещодавно доведено в модельних дослідженнях [23], навіть незначне зниження цієї швидкості пригнічує 4-електронне відновлення O_2 до H_2O і провокує так звану втечу електронів з дихального ланцюга МХ: одноелектронне відновлення O_2 з утворенням супероксиду ($\cdot O_2^-$) на рівні убіхінонів Q_{10} (II і III мітохондріальні комплекси), дво- та трьохелектронне відновлення з утворенням водню пероксиду (H_2O_2) та гідроксильного радикала (ОН \cdot) відповідно [4, 11]. На нашу думку, помірною генерацією активних форм кисню (АФК) у дихальному ланцюзі потрібна для підтримання метаболічної активності МХ і реакцій за участю АФК. Однак, оскільки мітохондріальні гемопротеїни і Fe-вмісні білки надзвичайно чутливі до окисного пошкодження, підвищене продукування $\cdot O_2^-$ з причини зниження інтенсивності перенесення електронів є значним чинником ризику щодо пошкодження функціонуючих структур МХ і цитоплазми АФК. Таким чином, можна вважати, що окисний стрес започатковується на рівні МХ, і саме цей рівень потребує особливої уваги під час вибору засобів активаційної терапії.

Крім того, згідно з концепцією, запропонованою М.Ф. Тимочком, окисно-відновні реакції є ефективними генераторами (постачальниками) внутрішньоклітинного кисню, і від їхньої інтенсивності залежить також частота флюктуацій ендogenousного кисню [9]. Важливо зазначити, що кисень метаболічного ендogenousного походження може використовуватися як для окиснення і активації реакцій за участю АФК, так і для компенсації гіпоксичних станів, підтримання pO_2 , активації функцій МХ і поєднаних з ними відновних

процесів. Тому тільки за умови високої інтенсивності редокс-реакцій, на наш погляд, можна ефективно підтримати баланс у системі ПОЛ—АОС і запобігти його порушенню навіть під час надмірного продукування АФК, що спостерігається в разі дії різних стресогенних чинників. Очевидно, навіть незначне зниження інтенсивності редокс-реакцій призводить до неспроможності метаболічної системи компенсувати порушення балансу ПОЛ—АОС, що за умови пролонгованої ситуації формує механізми окисного стресу а, отже, є основою для різної патології та старіння.

Надмірна продукція АФК і знижена здатність АОЗ є важливим патогенетичним чинником ураження гастроуденальної зони, а саме: гастриту, ВХ, раку шлунка [6, 8, 27, 32] (рис. 1). На сьогодні доведено, що ураження слизової оболонки (СО) в наслідок інфікування *H. pylori*, виділення ним факторів вірулентності, хемоатрактантів зумовлює міграцію нейтрофілів і макрофагів до місця інфікування [31, 35]. Активізація нейтрофілів і макрофагів призводить до «кисневого вибуху» — інтенсивного звільнення АФК, насамперед супероксиду (O_2^-), а також гідроксильного радикала ($\text{OH}\cdot$), пероксиду водню (H_2O_2) і азоту оксиду (NO). Відомо, що АФК можуть пошкоджувати всі компоненти клітин, зокрема ліпіди, структурні та регуляційні білки, вуглеводи, а також ДНК. Пероксидне пошкодження мембранних структур порушує їхню плинність, іонний транспорт і зрештою веде до втрати клітинами функціональної активності. Окисне пошкодження білків та ДНК індукує загибель клітин шляхом апоптозу чи некрозу, що є одним із механізмів ульцерогенезу [11].

Крім того, H_2O_2 активно використовує мієлопероксидаза (МПО) лейкоцитів, із утворенням АФК, ще агресивніших до макромолекул: пероксинітриду (OON^-), гіпогалогенів (OCl^- , OBr^- , OI^-) тощо [35]. Збільшення концентрації гіпохлорної кислоти (HOCl) у *H. pylori*-інфікованій СО підтверджено [42]. Помічено, що високореактивний і токсичний монохлорамін (NH_2Cl) утворюється в разі взаємодії HOCl і аміаку, який, своєю чергою, синтезується в уреазній реакції *H. pylori*. Відомо, що NH_2Cl є ліпофільною сполукою, легко проникає через біологічні мембрани, індукуючи надмірну внутрішньоклітинну пероксидацію. Це ві-

дображує ще один механізм, за яким *H. pylori* активізує вільнорадикальні реакції (BPP) та спричинює формування окисного стресу.

Відомо, що гіперпродукція АФК супроводжується активізацією таких ензимів поліморфноядерних лейкоцитів, як НАДФН-оксидаза, індукцйбельна NO-синтаза (iNOS) та МПО. Водночас макрофаги, стимульовані білком хемоатрактантом MPC-1 (Monocyte chemoattractant protein 1), більшою мірою спеціалізуються на звільненні прозапальних цитокінів [33]. На сьогодні не викликає сумніву, що присутність *H. pylori* у СО асоціюється із збільшенням рівня у ній інтерлейкінів, зокрема інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), ІЛ-7, ІЛ-8, ІЛ-10 та $\text{TNF-}\alpha$ [6, 41]. На особливу увагу заслуговує ІЛ-8, який виділяється епітеліоцитами залозистого епітелію, посилює міграцію нейтрофілів і сприяє хронізації запалення у СО [28]. Мало того, саме за посередництвом ІЛ-8 відбувається зростання потоку гідроксильного радикалу, що збільшує продукування соляної кислоти [47], ще одного чинника агресії СО. У дослідженні Т. Shimada та співавторів (1998), засвідчено що експресія ІЛ-8 у культурі епітеліоцитів шлунка MKN28 пригнічувалася в разі призначення антиоксидантів та значно зростала після додавання високих концентрацій H_2O_2 . В інших дослідженнях виявлено, що АФК є модуляторами експресії ІЛ-8 у клітинах СО шлунка [36]. Тобто механізми, які контролюють експресію ІЛ-8 у СО, є редокс-залежними, тобто АФК можуть не лише пошкоджувати СО, а й модулювати експресію прозапальних цитокінів. Тому тяжкість запальної відповіді та ступінь пошкодження слизової оболонки, зумовлені інфікуванням *H. pylori*, залежить від здатності клітин СО обмежувати/контролювати потік АФК [31]. Цікаво, що навіть в умовно здорових волонтерів, інфікованих *H. pylori*, виявлено збільшення активності основних антиоксидантних ферментів (СОД, каталази, ГПО) та iNOS у СО [19]. Причому, як повідомляють автори, після ерадикації активність досліджуваних ферментів знижувались, що вказує на роль *H. pylori* як індуктора їхньої активності на збільшений потік АФК.

Хоча *H. pylori* індукує окисний стрес, сам мікроорганізм володіє кількома рівнями захисту від вільнорадикальної деструкції. По-перше, ліпіди мембранних структур *H. pylori* складаються переважно із насичених та мононенасичених жирних кислот, які є значно резистентнішими до пошкодження АФК, ніж поліненасичені [20]. По-друге, *H. pylori* містить антиоксидантні ферменти, зокрема каталазу, СОД і пероксиредоксини, що відіграють важливу роль у захисті мікроорганізму від окисного пошкодження, його виживанні та здатності колонізувати СО шлунка [23, 40]. Крім того, *H. pylori* одночасно індукує iNOS та володіє високою аргіназною активністю, що обмежує використання L-аргініну як субстрату для iNOS, а відтак зменшує синтез азоту оксиду і призводить до порушень мікроциркуляції [24]. Натомість утворений в аргіназній реакції L-орнітин перетворюється орнітиндекарбоксилазою до різних поліамінів (спермідини, сперміни тощо), які своєю чергою інгібують активність iNOS [21]. Це обмежує продукування бактерицидного азоту оксиду шляхом пригнічення iNOS, певна активність якої потрібна для ефективної регенерації СО [24]. Таким чином, патогенні і стресогенні

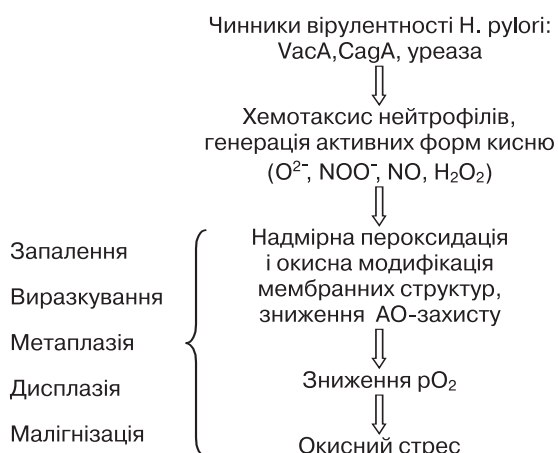


Рис. 1. Патогенетичні механізми формування окисного стресу під дією *H. pylori*

властивості *H. pylori* підсилюються його здатністю захищатися від окисного стресу, що є важливим механізмом персистенції цього мікроорганізму та підтримання ним запалення.

Ще одним механізмом патогенної дії *H. pylori* є його вплив на ендogenous АОЗ. Потужність АОЗ структур СО найбільше залежить від ендogenous пероксидази, нещодавно виявленого ензиму, локалізованого на зовнішній мітохондріальній мембрані гландулоцитів власних залоз [11]. Автори дослідили, що в нормі ця ендogenous пероксидаза знижує рівень H_2O_2 , причому є ефективною у конкуренції за нього, ніж ГПО, каталаза і, особливо, МПО, що запобігає надмірному утворенню $OH\cdot$. Однак за умови зниження активності СОД і активації МПО (ініціація запалення) $\cdot O_2^-$ взаємодіє з H_2O_2 у присутності металів змінної валентності Me^{2+} (реакція Габера — Вейса) і/або $HOCl$, що істотно посилює продукцію $OH\cdot$ [4]. Мітохондріальні протеїни дуже чутливі до окисного пошкодження у зв'язку із «втечею електронів» із дихального ланцюга і генерацією $\cdot O_2^-$, H_2O_2 , $OH\cdot$ в разі зниження pO_2 , особливо характерного для ВХ [26]. Тому прицільне окисне пошкодження ендogenous пероксидази $OH\cdot$ залишає СО без основного захисту від атаки різними АФК, оскільки цей мітохондріальний ензим в таких умовах інактивується [12]. Уже згадана здатність *H. pylori* обмежувати активність iNOS [24], яка індукується під час запалення, спричинюється до порушень мікроциркуляції і виникнення гіпоксії у структурах СО. Це також знижує потужність антирадикального захисту, оскільки для функціональної активності основних АО ферментів (СОД, каталаза, ГПО) потрібен певний рівень pO_2 і в гіпоксичних умовах вони інактивуються.

Мало того, виявлено властивість *H. pylori* споживати глутатон та глутамін, що містяться у СО і потрібні для підтримання її цілісності [37]. *H. pylori* за допомогою власного періплазматичного ферменту γ -глутамілтранспептидази (γ -ГТП) вичерпує пул глутатіону і/або глутаміну в клітинах СО, гідролізуючи його до глутамату та цистеїнілгліцину. Глутамат транспортується всередину мікробної клітини, де знову використовується для синтезу глутаміну і залучається в цикл трикарбонових кислот. Таким чином, активність мікробної γ -ГТП спрямована на утилізацію екстраце-

люлярного глутатіону та глутаміну, а також на продукцію великої кількості аміаку, який не тільки підтримує лужне середовище навколо *H. pylori* для його виживання, а й може активно використовуватися для утворення хлораміну, що підсилює ураження СО [37].

Отже, здатність *H. pylori* провокувати і поглиблювати окисний стрес та одночасно захищатися від атаки АФК (таблиця) призводить до істотних порушень балансу системи ПОЛ—АОС, перенапружує нейрогуморальну і ендокринну системи, їхні центральні і локальні паракринні ланки, провокуючи виникнення окисного стресу не тільки та рівні СО, а й цілого організму. Нас сьогодні це підтверджено численними дослідженнями у хворих на ВХ, в яких найчастіше виявляли підвищення рівнів продуктів окисної деструкції ліпідів, білків, ДНК на тлі зниженої активності основних компонентів АОЗ, низького рівня глутатіону, вітаміну С тощо [2, 6, 18, 24, 27, 30]. Мало того, поєднана дія *H. pylori* та стресового чинника, або ж нестероїдних протизапальних препаратів, поглиблює дисбаланс у системі ПОЛ—АОС, а, від так вияви окисного стресу [6].

Таким чином, можна стверджувати, що окисний стрес є провідним патогенетичним механізмом виразкотворення. Натомість треба враховувати, що помірна прооксидантна ситуація, яка підтримується висою інтенсивністю окисно-відновних реакцій, вкрай потрібна як для утворення проміжних метаболітів аеробного обміну, більшість із яких є регуляційними, так і для їхньої елімінації. Найчастіше нагромадження цих метаболітів активізує метаболічні шляхи (в т. ч. ензими їхньої утилізації), і тому значною мірою концентрація продуктів окисної деструкції визначає і модулює активність АО ферментів. У цьому контексті стає зрозумілим, чому для ефективної регенерації слизової оболонки дещо підвищені активності циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) та iNOS є вкрай потрібними [24]. Звичайно, регуляційний потенціал різних продуктів ліпопероксидації дуже відрізняється, і тільки деякі з них володіють багатофункціональним впливом на метаболічні процеси. За останні роки найбільша кількість досліджень заслужено присвячена вивченню одного з вторинних продуктів ліпопероксидації — альдегіду 4-гідрокси-2,3-транс-ноненаля (4-ГН).

Таблиця. Механізми індукції окисного стресу *Helicobacter pylori* у слизовій оболонці та самозахисту мікроорганізму від нього

Чинник агресії	Чинник самозахисту
<p>Експресія чинників вірулентності (<i>cadA</i>, <i>vacA</i>, уреаза), хемоатрактантів (MPC1)</p> <p>Хемотаксис та активізація нейтрофілів і макрофагів, гіперпродукція АФК під час «кисневого вибуху»</p> <p>Виснаження ендogenous антиоксидантного захисту за рахунок вичерпання пулу глутатіону та глутаміну</p> <p>Утворення хлораміну (реактивного агента окисної деструкції макромолекул) з гіпохлорної кислоти та аміаку</p> <p>Пригнічення активності ендogenous пероксидази (на зовнішній мітохондріальній мембрані гландулоцитів) унаслідок гіперпродукції $OH\cdot$</p> <p>Вивільнення прозапальних цитокинів (ИЛ-8, ИЛ-6, TNF-α та ін.)</p>	<p>Високий вміст мононенасичених жирних кислот у бактеріальній мембрані</p> <p>Висока активність антиоксидантних ферментів (каталаза, СОД, пероксиредоксини)</p> <p>Висока аргіназна активність обмежує синтез азоту оксиду, який вивільняється внаслідок кисневого вибуху, що зумовлює порушення мікроциркуляції та гіпоксію клітин</p> <p>Залучення ендogenous пулу глутатіону та глутаміну СО для власних метаболічних потреб (зокрема синтезу аміаку)</p>

4-гідроксиноненаль: активний багатофункціональний продукт ліпідної пероксидації

4-гідрокси-2,3-транс-ноненаль (4-ГН), описаний Н. Esterbauer у 1991 р., є одним із основних ненасичених альдегідів, який утворюється в наслідок пероксидного окислення ω -3- та ω -6-поліненасичених жирних кислот (переважно арахідоною, ліолевою, ліноленою) і може взаємодіяти із білками, фосфоліпідами та нуклеїновими кислотами, модифікуючи їхню функціональну активність [17]. Біологічні ефекти цієї важливої молекули залежать від її внутрішньоклітинної концентрації і значною мірою визначаються ліпофільністю та донорно-акцепторними властивостями (реакційна здатність швидко утворювати донорно-акцепторні продукти Міхаеля) [38]. До того ж три функціональні групи 4-ГН (карбонільна, гідроксильна та альдегідна) діють синергічно залежно від метаболічної ситуації в клітині, що визначає ступінь його нагромадження чи утилізації [48]. На нашу думку, особливо важливими є дослідження, в яких простежено залежність швидкості деградації 4-ГН та його метаболітів від інтенсивності окисно-відновних процесів і забезпечення клітин киснем [38].

Традиційно нагромадження цього вторинного продукту ліпопероксидації розглядають як ознаку окисного стресу [43, 49]. Так, цитотоксичний ефект 4-ГН досягається за рахунок окисної модифікації білкових структур у разі взаємодії з SH-групами та аміногрупами гістидину, цистеїну і лізину (приєднання по C = S зв'язку) 4-ГН [17]. 4-ГН пригнічує активність багатьох ферментів, в тому числі залучених до синтезу ДНК, РНК в концентрації 10—100 мкМ [15]. Генотоксичність та мутагенність досягається за рахунок взаємодії із гуаніновими основами ДНК і окиснення 4-ГН до епоксиду, що підтверджено у дослідженні [43] утворенням мікроядерця та збільшенням частоти хромосомних аберацій у наслідок додавання різних концентрацій (1—10 мкМ) 4-ГН в культури клітин. Причому кон'югати 4-ГН з ДНК значно важче деградує, ніж його білкові кон'югати, що пояснює генотоксичність цього альдегіду в нижчих, ніж для білків, концентраціях [22].

Останніми роками збільшується кількість праць, у яких наголошують на значенні 4-ГН як важливої сигнальної молекули, що у помірно високих концентраціях індукує апоптоз, стимулює диференціацію, впливає на сигнальні шляхи [14, 48], а у нижчих — стимулює клітинну проліферацію [16]. Слід сказати, що вплив 4-ГН на інші метаболічні процеси, зокрема, запалення та протекцію від окисного стресу, є також дозозалежним. Вже низькі концентрації 4-ГН (0,1—1 мкМ) зумовлюють помірний прозапальний ефект унаслідок стимулювання хемотаксису макрофагів і нейтрофілів унаслідок звільнення хемоатрактантів, зокрема, MCP-1 [33], який значно посилюється із збільшенням концентрації 4-ГН (> 10 мкМ) за рахунок експресії ЦОГ-2 з подальшим синтезом відповідних простагландинів [44, 50].

Механізми антистресового ефекту 4-ГН є різноманітними і передбачають різні метаболічні шляхи реалізації. Так, у низьких дозах (0,1—1 мкМ) 4-ГН активізує різні білкові чинники транскрипції, зокрема, Nrf2, який взаємодіє із електрофільним антиоксидантним

чутливим елементом (ARE, антиоксидант респонсивний елемент) і, таким чином регулює експресію генів ферментів мікросомального окиснення, головних антиоксидантних ферментів, гемоксигенази 1 (HO-1), що дає змогу обмежувати вияви окисного стресу в клітині [39, 43]. Крім того, зовсім недавно продемонстровано роль 4-ГН як ефективного агоніста PPAR-рецепторів (peroxisome proliferator-activated receptor), ядерного рецептора, який активізує утилізацію недоокислених продуктів (зокрема, ω -3- та ω -6-поліненасичених жирних кислот, амінокислот, сечової кислоти, катехоламінів тощо) у пероксисомах [15, 16, 25]. На нашу думку, здатність 4-ГН модулювати активність пероксисомального окислення за радикальним механізмом може відігравати важливу роль у підвищенні АОЗ, особливо в умовах Н. pylori індукованого окисного стресу.

Загалом у субмікромолярних концентраціях 4-ГН може активізувати цілу низку ряд білкових чинників і ферментів, водночас як його високі концентрації є інгібуєчими. Слід додати, що білки, які зазнали окисної модифікації під дією 4-ГН, стають доступними для протеаз та, за умови високої протеолітичної активності, активно залучаються у протеасомну деградацію. Однак у високих концентраціях (10—100 мкМ) 4-ГН призводять до формування великих конгломератів окисномодифікованих білків (ОМБ), які пригнічують протеасомну активність, нагромаджуються у клітині і у значних кількостях поглиблюють окисний стрес. Цікаво, що фізіологічні концентрації 4-ГН (≤ 1 мкМ) стимулюють протеасомну активність, що сприяє ефективному протеолізу [22]. Таким чином, підтримання оптимальної «фізіологічної» внутріклітинної концентрації 4-ГН є визначальним для метаболічної активності і антиоксидантного захисту клітин [43], їх оновлення та виживання (рис. 2).

Швидкість деградації 4-ГН є дуже високою у різних типах клітин (90—95% 100 мкМ 4-ГН знижувалось протягом 3 хв інкубації до < 0,1 мкМ) [38] і реалізується багатьма ензиматичними та неензиматичними метаболічними шляхами. Основні ензиматичні шляхи передбачають утворення відповідних спиртів за участю кількох ферментів (НАДН-залежної алкогольдегідрогенази, НАДФН-залежної альдо-кеторедуктази і НАД⁺-залежної альдегіддегідрогенази) [10, 12, 38]. Важливо, що продукти цих реакцій швидко метаболізуються і залучаються в мітохондріальні перетво-

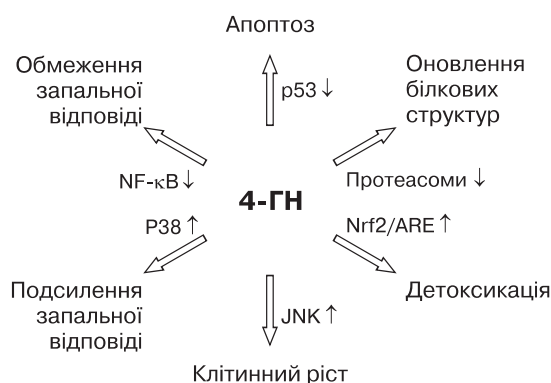


Рис. 2. Модульовальний вплив 4-гідроксиноненалю на головні сигнальні шляхи [43]

рення [12]. Крім того, важливим шляхом утилізації 4-ГН у клітині (до 30%) є його кон'югація з глутатіоном у глутатіон S-трансферазній реакції, ефективність якої визначається пулом глутатіону [14, 38, 48]. Нензиматичні шляхи деградації 4-ГН відбуваються за вільнорадикальним механізмом з утворенням продуктів Міхаеля, які легко вступають в окисно-відновні реакції, або шифових основ, що вкрай тяжко метаболізуються і є цитотоксичними [12, 17, 38]. Таким чином, оптимальна концентрація 4-ГН у клітині забезпечується не лише інтенсивністю його утворення, а й активністю різних шляхів його утилізації, що загалом залежить від інтенсивності окисно-відновних реакцій і підтримання рО₂ клітин. Саме ці чинники визначають певний рівень 4-ГН, напрямок та ефективність метаболічних перетворень, а отже — утворення тих чи тих кінцевих продуктів його деградації.

Підтримання низьких фізіологічних концентрацій 4-ГН та інших альдегідів у наслідок їхньої ефективнішої деградації може забезпечуватися, як засвідчено, шляхом прекондичіонування [48]. Клітини, які попередньо зазнавали тренувальної дії різних стресових чинників (тепла, ультрафіолетового опромінення, пероксиду водню), характеризувалися значно швидшою елімінацією кон'югатів 4-ГН в умовах стресу та підтриманням концентрації 4-ГН у «фізіологічних» межах. Цей ефект досягався за рахунок активізації глутатіон-S-трансферази (каталізує утворення кон'югатів 4-ГН з глутатіоном) та прискореного виведення цих кон'югатів в екстрацелюлярний простір [10]. До

того ж прекондичіонування збільшує резистентність до H₂O₂ окисного стресу, обмежує 4-ГН-індуковану активацію каспази-3, а, отже, апоптоз у культурі клітин [10, 14]. Ці дослідження, на нашу думку, вказують на перспективність застосування активізувальних засобів з метою підвищення резистентності до окисного стресу організму як у нормі, так і в разі патології. Як відомо, пролонгування запальної відповіді у слизовій оболонці є критичним чинником рецидивування пептичної виразки, і призначення засобів, які елімінують вияви окисного стресу, сприяє зменшенню тяжкості й частоти рецидивів ВХ [2, 6]. Серед засобів, які зумовлюють ефект прекондичіонування і можуть бути використані в клініці для підвищення стійкості до окисного стресу у хворих на *H. pylori* асоційовану ВХ, особливо перспективними є поліненасичені жирні кислоти, інтервальне гіпоксійне тренування тощо. Так, нами показано значно ефективнішу корекцію окисного стресу на рівні як слизової оболонки (за визначенням 4-ГН), так і організму (дослідження стану системи прооксиданти/антиоксиданти у крові) у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки у післярадикаційний період під впливом інтервальної гіпокситерапії [5, 8].

Таким чином, досягнення науки вказують на потребу в залученні активізаційних засобів до комплексу лікування, без яких неможливо вплинути на всі ланки патогенезу *Helicobacter pylori* асоційованих хвороб гастродуоденальної зони і забезпечити ефективне загоєння і стійку ремісію виразкового дефекту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреев А.Ю., Кушнарева Ю.Е., Старков А.А. Митохондриальный метаболизм и активные кислородные метаболиты // Биохимия.— 2005.— Т. 70, № 2.— С. 246—264.
2. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Дехер Джордж М. Патогенетические механизмы липопероксидации и антирадикальной защиты в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Сучасна гастроентерол.— 2002.— № 1 (7).— С. 49—51.
3. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты в биологических системах // Усп. совр. биол.— 1993.— Вып. 3, Т. 113.— С. 286—296.
4. Осипов А.Н., Азизова О.А., Владимиров Ю.А. Активные формы кислорода и их роль в организме // Усп. биол. химии.— 1990.— Т.31.— С.180—208.
5. Пат. 28270 UA, А 61В 10/00. Спосіб корекції окисного стресу та вегетативної дисфункції інтервальною гіпоксією у хворих на *Helicobacter pylori* асоційовану виразкову хворобу в післярадикаційному періоді: Єлісеєва О.П., Семен Х.О., Черкас А.П., Камінський Д.В., Абрагамович О.О. Номер заявки у 2007 11812.— Заявл. 26.10.2007.— Опубл. 26.11.2007, Бюл. № 19.— 4 с.
6. Подопрігорова В.Г. Оксидативный стресс и язвенная болезнь.— М.: Медицина, 2004.— 176 с.
7. Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В. Роль свободнорадикальных процессов и редокс-сигнализации в адаптации организма к изменению уровня кислорода // Рос. физиол. журн. им. Сеченова И.М.— 2005.— № 6, Т. 91.— С. 636—655.
8. Семен Х.О., Єлісеєва О.П., Черкас А.П. та ін. Зміни морфофункціонального стану слизової оболонки шлунка під дією інтервальної гіпоксичного тренування у хворих на пептичну дуоденальну виразку // Світ біології та медицини.— 2007.— № 3.— С. 76—83.
9. Тимочко М.Ф., Єлісеєва О.П., Кобилінська Л.І., Тимочко І.Ф. Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в екстремальних станах.— Львів: Місіонер, 1998.— 142 с.
10. Awasthi Y.C., Yang Y., Tiwari N.K. et al. Regulation of 4-hydroxynonal-mediated signaling by glutathione S-transferases // Free Radic. Biol. Med.— 2004.— Vol. 37, N 5.— P. 607—619.
11. Brattaacharjee M., Brattaacharjee S., Gupta A., Banerjee R.K. Critical role of an endogenous gastric peroxidase in controlling oxidative damage in *H. pylori*-mediated and nonmediated gastric ulcer // Free Radic. Biol. Med.— 2002.— Vol. 32, N 8.— P. 731—743.
12. Burczynski M.E., Sridhar G.R., Palackal N.T., Penning T.M. The reactive oxygen species- and Michael acceptor-inducibile human aldo-keto reductase AKR1C1 reduces the α,β -unsaturated aldehyde 4-hydroxy-2-nonenal to 1,4-dihydroxy-2-nonene // J. Biol. Chem.— 2001.— Vol. 276, N 4.— P. 2890—2897.
13. Cadenas E., Sies H. Oxidative stress: excited oxygen species and enzyme activity // Adv. Enzyme Regul.— 1985.— 23.— P. 217—237.
14. Cheng J.Z., Sharma R., Yang Y. et al. Accelerated metabolism and exclusion of 4-hydroxynonal through induction of RLIP76 and hGST5.8 is early adaptive response of cells to heat and oxidative stress // J. Biol. Chem.— 2001.— N 276.— P. 41212—41223.
15. Coleman J.D., Prabhu K.S., Thompson J.T. et al. The oxidative stress mediator 4-hydroxynonal is an intracellular agonist of the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ (PPAR β/δ) // Free Radic. Biol. Med.— 2007.— Vol. 42.— P. 1155—1164.
16. Dwiredi S., Sharma A., Patrick B. et al. Role of 4-hydroxynonal and its metabolites in signaling // Redox Rep.— 2007.— Vol. 12, N 1.— P. 4—10.
17. Esterbauer H., Schaur R., Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonal, malondialdehyde, and related aldehydes // Free Radic. Biol. Med.— 1991.— N 11.— P. 81—128.

18. *Everett S.M., Singh R., Leuratti C. et al.* Levels of malonaldehyde-deoxyguanosine in the gastric mucosa: relationship with lipid peroxidation, ascorbic acid, and *Helicobacter pylori* // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*— 2001.— Vol. 10.— P. 369—376.
19. *Felley C.P., Pignatelli B., Van Melle G.D. et al.* Oxidative stress in gastric mucosa of asymptomatic humans infected with *Helicobacter pylori*: effects of bacterial eradication // *Helicobacter.*— 2002.— Vol. 7, N 6.— P. 342—348.
20. *Geis G., Leying H., Suerbaum S., Operkuch W.* Unusual fatty acid substitution in lipids and lipopolysaccharides of *Helicobacter pylori* // *J. Clin. Microb.*— 1990.— Vol. 28, N 5.— P. 930—932.
21. *Gobert A.P., McGee D.J., Akhtar M. et al.* *Helicobacter pylori* arginase inhibits nitric oxide production by eukaryotic cells: a strategy for bacterial survival // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2001.— Vol. 98.— P. 13844—13849.
22. *Grune T., Davies K.J.A.* The proteasomal system and HNE modified proteins // *Mol. Aspects Med.*— 2003.— N 24.— P. 195—204.
23. *Guzy R.D., Schumacker P.T.* Oxygen sensing by mitochondria at complex III: The paradox of increased ROS during hypoxia // *Exp Physiol.*— 2006.— Vol. 91, N 5.— P. 807—819.
24. *Gyires K.* Gastric mucosal protection: from prostaglandins to gene-therapy // *Curr. Med. Chem.*— 2005.— Vol. 12, N 2.— P. 203—215.
25. *Hazell S.L., Evans D.J.Jr., Graham D.Y.* *Helicobacter pylori* catalase // *J. Gen. Microbiol.*— 1991.— N 137.— P. 57—61.
26. *Khomenko T., Deng X., Sandor Z. et al.* Cysteamine alters redox state, HIF-1 α transcriptional interactions and reduces duodenal mucosal oxygenation: novel insight into the mechanisms of duodenal ulceration // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2004.— Vol. 317.— P. 121—127.
27. *Konturek P.C., Kania J., Gessner U. et al.* Effects of vitamin C-releasing acetylsalicylic acid on gastric mucosal damage before and after *Helicobacter pylori* eradication therapy // *Eur. J. Pharmacol.*— 2004.— Vol. 506, N 2.— P. 169—177.
28. *Kountouras J., Chatzopoulos D., Zavos C.* Reactive oxygen metabolites and upper gastrointestinal diseases // *Hepato-gastroenterology.*— 2001.— Vol. 48, N 39.— P. 743—751.
29. *Long J., Wang X., Gao H. et al.* Malonaldehyde acts as a mitochondrial toxin: Inhibitory effects on respiratory function and enzyme activities in isolated rat liver mitochondria // *Life sciences.*— 2006.— Vol. 79.— P. 1466—1472.
30. *Mashimo M., Nishikawa M., Higuchi K. et al.* Production of reactive oxygen species in peripheral blood is increased in individuals with *Helicobacter pylori* infection and decreases after its eradication // *Helicobacter.*— 2006.— Vol. 11, N 4.— P. 266—271.
31. *Matthews G.M., Butler R.N.* Cellular mucosal defense during *Helicobacter pylori* infection: a review of the role of glutathione and the oxidative pentose pathway // *Helicobacter.*— 2005.— Vol. 10, N 4.— P. 298—306.
32. *Naito Y., Yoshikawa T., Ando T. et al.* Changes in superoxide dismutase activity in gastric mucosa of peptic ulcer patients // *J. Clin. Gastroenterol.*— 1992.— Vol. 14, suppl. 1.— P. S131—S134.
33. *Nitti M., Domenicotti C., d'Abramo C. et al.* Activation of PCK- β isoforms mediated HNE-induced MCP-1 release by macrophages // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2002.— Vol. 268.— P. 642—646.
34. *Packer L., Cadenas E.* Oxidant and antioxidant revisited. New concept of oxidative stress // *Free Rad. Research.*— 2007.— N 9.— P. 951—952.
35. *Pignatelli B., Bancel B., Plummer M. et al.* *Helicobacter pylori* eradication attenuates oxidative stress in human gastric mucosa // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 96, N 6.— P. 1758—1766.
36. *Ryan K.A., Smith M.F. Jr., Sanders M.K., Ernst P.B.* Reactive oxygen and nitrogen species regulate Toll-like receptor 4-mediated activation of NF-kappa B and interleukin-8 expression // *Infect. Immun.*— 2004.— N 72.— P. 2123—2130.
37. *Shibayama K., Wachino J., Arakawa Y. et al.* Metabolism of glutamine and glutathione via γ -glutamyltranspeptidase and glutamate transport in *Helicobacter pylori*: possible significance in the pathophysiology of the organism // *Mol. Microbiol.*— 2007.— Vol. 64, N 2.— P. 396—406.
38. *Siems W., Grune T.* Intracellular metabolism of 4-hydroxynonenal // *Mol. Aspects Med.*— 2003.— N 24.— P. 167—175.
39. *Siow R.C., Ishii T., Mann G.E.* Modulation of antioxidant gene expression by 4-hydroxynonenal: atheroprotective role of the Nrf2/ARE transcription pathway // *Redox Rep.*— 2007.— Vol. 12, N 1.— P. 11—15.
40. *Spigelhalter C.B., Gerstenecker A., Kersten A. et al.* Purification of *Helicobacter pylori* superoxide dismutase and cloning and sequencing of the gene // *Infect. Immun.*— 1993.— N 61.— P. 5315—5325.
41. *Suerbaum S., Michetti P.* *Helicobacter pylori* infection // *N. Eng. J. Med.*— 2002.— Vol. 347, N 15.— P. 1175—1186.
42. *Suzuki H., Miura S., Imaeda H. et al.* Enhanced level of chemiluminescence and platelet activating factor in urease positive gastric ulcers // *Free. Rad. Biol. Med.*— 1998.— N 20.— P. 449—454.
43. *Uchida K.* 4-Hydroxy-2-nonenal: a product and mediator of oxidative stress // *Progress in Lipid Research.*— 2003.— Vol. 42, N 4.— P. 318—343.
44. *Vaillancourt F., Morquette B., Shi Q. et al.* Differential regulation of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase by 4-hydroxynonenal in human osteoarthritic chondrocytes through ATF-2/CREB-1 transactivation and concomitant inhibition of NF-kappaB signalling cascade // *J. Cell. Biochem.*— 2007.— Vol. 100, N 5.— P. 1217—1231.
45. *Voeikov V.L.* Biological oxidation: over a century of hardship for the concept of active oxygen // *Cell. Mol. Biol.*— 2005.— Vol. 51.— P. 663—675.
46. *Voss P., Siems W.* Clinical oxidation parameters of aging // *Free Radic. Res.*— 2006.— Vol. 40, N 12.— P. 1339—1349.
47. *Yakabi K., Mimura H., Iwabushi H. et al.* Neutrophil derived hydroxyl radicals mediate interleukin-8-induced increases in tetragastrin-stimulated acid secretion in rats // *Dig. Dis. Sci.*— 2003.— Vol. 48, N 6.— P. 1081—1087.
48. *Yang Y., Sharma R., Sharma A. et al.* Lipid peroxidation and cell cycle signaling: 4-hydroxynonenal, a key molecule in stress mediated signaling // *Acta Biochimica Polonica.*— 2003.— Vol. 50, N 2.— P. 319—336.
49. *Zarkovic K., Uchida K., Kolenc D. et al.* Tissue distribution of lipid peroxidation product acrolein in human colon carcinogenesis // *Free Radic. Res.*— 2006.— Vol. 40, N 6.— P. 543—552.
50. *Zarrouki B., Soares A.F., Guichardant M. et al.* The lipid peroxidation end-product 4-HNE induces COX-2 expression through p38MAPK activation in 3T3-L1 adipose cell // *FEBS Lett.*— 2007.— Vol. 581, N 13.— P. 2394—2400.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

О.П. Елисеева, Х.О. Семен, А.П. Черкас, Д.В. Каминский

В статье рассмотрены биохимические механизмы формирования окислительного стресса при хеликобактериозе, проанализирована роль *Helicobacter pylori* в усилении проявлений окислительного стресса на уровнях слизистой оболочки и всего организма при снижении адаптационного потенциала. Предполагается, что поддержание баланса в системе прооксиданты/антиоксиданты зависит от интенсивности окислительно-восстановительных реакций и функциональной активности метаболических путей, которые отвечают за накопление продуктов окислительной деструкции и их утилизацию в аэробном обмене. На примере вторичного продукта липидной пероксидации 4-гидроксиноненаль (4-ГН) анализируется значение активности основных биохимических реакций, ответственных за поддержание уровня 4-ГН, что позволяет ему проявить бифункциональную роль как маркера окислительного стресса или регуляторной молекулы многих сигнальных путей. Предлагается новый взгляд на *Helicobacter pylori*-ассоциированные заболевания гастродуоденальной зоны и возможность успешной коррекции проявлений окислительного стресса.

THE MODERN VIEW OF THE MECHANISMS OF OXIDATIVE STRESS DEVELOPMENT IN PATHOGENESIS OF *HELICOBACTER PYLORI*-ASSOCIATED GASTRIC AND DUODENAL DISEASES

O.P. Yelisyeyeva, Kh.O. Semen, A.P. Cherkas, D.V. Kaminsky

The article gives the review of the biochemical mechanisms of the oxidative stress development in *H. pylori* infection, and analysis of the role of this microorganism in amplification of the oxidative stress manifestations at the level of gastric mucosa and its expansion to the whole organism while at the adaptive potential attenuation. It is stated that the maintenance of the prooxidative/antioxidative balance depends upon the intensity of the redox reactions and functional activity of the metabolic pathways, which are responsible for the formation of the oxidative destruction products and their elimination in the aerobic metabolism. For the secondary lipid peroxidation product – 4-hydroxynonenal (4-HNE) the role of the activity biochemical reactions determining its level is analyzed. Its dual function, as a marker of the oxidative stress or signaling molecule is regulated by current redox condition of the cell. The possibilities of oxidative stress correction in *H. pylori*-associated diseases of the stomach and duodenum is discussed.