

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Зухра Каюмовна ЗИЯМУТДИНОВА

кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской
и биологической химии, медицинской биологии, общей генетики,

Назира Тиллаходжаевна АЛИМХОДЖАЕВА

кандидат химических наук, доцент кафедры медицинской
и биологической химии, медицинской биологии, общей генетики,

Хуршида Наджмиддиновна АКБАРХОДЖАЕВА

кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской
и биологической химии, медицинской биологии, общей генетики,

Санжарбек Муродилла угли ХАБИБУЛЛАЕВ

ассистент кафедры медицинской и биологической химии,
медицинской биологии, общей генетики,

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан

МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕЕ И АНТИОКСИДАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА Е И ЛИПОСОМ

For citation: Z.K. Ziyamutdinova, N.T. Alimkhodzhaeva, Kh.N. Akbarhodzhaeva, S.M. Khabibullaev MEMBRANO-STABILIZING AND ANTIOXIDANT EFFECT OF VITAMIN E AND LIPOSOM Journal of Biomedicine and Practice. 2021, vol. 6, issue 3, pp. 424-429

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2021-3-64>

АННОТАЦИЯ

Возросшая тенденция к росту заболеваний печени требует усиления изучения патогенеза печени и поиска эффективных гепатопротекторов, способных устранить патобиохимические изменения в гепатоцитах: усиление перекисного окисления липидов на фоне снижения активности ферментов антиоксидантной защиты и нарушения липидного состава мембран. Патология печени приводит к нарушению обмена липидов, ибо ей принадлежит ведущая роль в этом обмене. Нарушается синтез желчи, активируются гидролитические ферменты, снижается синтез фосфолипидов, нарушается переваривание липидов в желудочно-кишечном тракте и всасывание продуктов распада жиров, а также жирорастворимых витаминов, в том числе антиоксиданта-витамина Е.

Ключевые слова: печень, липосомы, фосфолипиды, витамин Е, ганглиозиды, антиоксидантные ферменты.

Zuhra Kayumovna ZIYAMUTDINOVA

Biologiya fanlari nomzodi, Tibbiy va biologik kimyo,
Tibbiy biologiya, Umumiy genetika kafedrası dotsenti,

Nazira Tillaxodjayevna ALIMXODJAYEVA

Kimyo fanlari nomzodi, Tibbiy va biologik kimyo,

Tibbiy biologiya, Umumiy genetika kafedrası dotsenti,
Xurshida Najmiddinovna AKBARXODJAYEVA
Biologiya fanlari nomzodi, Tibbiy va biologik kimyo,
Tibbiy biologiya, Umumiy genetika kafedrası dotsenti,
Sanjarbek Murodilla o'g'li XABIBULLAEV
Tibbiy va biologik kimyo, tibbiy biologiya, umumiy genetika
kafedrası assistenti, Toshkent pediatriya tibbiyot instituti, O'zbekiston

E VITAMINI VA LIPOSOMNING MEMBRANANI BARQARORLASHTIRISHI VA ANTIOKSIDANT TA'SIRI

ANNOTATSIYA

Jigar kasalliklari ko'payish tendentsiyasining kuchayishi jigar patogenezi o'rganishni va gepatotsitlardagi patobiokimyoviy o'zgarishlarni bartaraf etadigan samarali gepatoprotektorlarni izlashni talab qiladi: antioksidant mudofa faolligining pasayish fonida lipid peroksidatsiyasining kuchayishi fermentlar va membranalarining lipid tarkibining buzilishiga olib keladi. Jigar patologiyasi lipid metabolizmining buzilishiga olib keladi, chunki u ushbu metabolizmga yetakchi rol o'ynaydi. Safro sintezi buziladi, gidrolitik fermentlar faollashadi, fosfolipidlar sintezi pasayadi, oshqozon-ichak traktida lipidlarning hazm bo'lishi va yog'ning parchalanadigan mahsulotlarini, shuningdek antioksidant E vitaminini o'z ichiga olgan yog'da eriydigan vitaminlar so'rilishi buziladi.

Kalit so'zlar: jigar, liposomalar, fosfolipidlar, E vitamini, gangliozidlar, antioksidant fermentlar.

Zuhra Kayumovna ZIYAMUTDINOVA

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical and Biological Chemistry, Medical Biology, General Genetics,

Nazira Tillahodzaevna ALIMKHODZHAEVA

PhD in Chemistry, Associate Professor of the Department of Medical and Biological Chemistry, Medical Biology, General Genetics,

Khurshida Najmiddinovna AKBARHODZHAEVA

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical and Biological Chemistry, Medical Biology, General Genetics,

Sanjarbek Murodillayevich KHABIBULLAEV

Assistant of the Department of Medical and Biological Chemistry, Medical Biology, General Genetics
Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan

MEMBRANO-STABILIZING AND ANTIOXIDANT EFFECT OF VITAMIN E AND LIPOS

ANNOTATION

An increased tendency towards high morbidity of liver diseases requires a detailed study of the pathogenesis of the liver and the search for effective hepatoprotectors that can eliminate pathobiochemical changes in hepatocytes: increased lipid peroxidation against the background of a decrease in the activity of antioxidant defense enzymes and a violation of the lipid composition of membranes.

Liver pathology leads to a violation of lipid metabolism, because it plays a leading role in this metabolism. The synthesis of bile is disrupted, hydrolytic enzymes are activated, the synthesis of phospholipids decreases, the digestion of lipids in the gastrointestinal tract and the absorption of fat breakdown products, as well as fat-soluble vitamins, including the antioxidant vitamin E are disrupted.

Key words: liver, liposomes, phospholipids, vitamin E, gangliosides, antioxidant enzymes.

Введение. Накопление в организме крыс с токсическим поражением печени ксенобиотиками (гелиотрин, CCl₄, этанол) продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ

) вызывает количественные и качественные изменения в составе фосфолипидов и ганглиозидов, нарушение активности ферментов антиоксидантной защиты, цитоплазматических ферментов, изменение проницаемости мембран клеток пораженных органов [1 – 4]. Это является доказательством нарушения стабилизации мембран, нарушения антиоксидантной системы организма. Для коррекции структурно- функциональных изменений биомембран авторами использовались антиоксиданты (витамин Е, селенит натрия), а также липосомы, приготовленные из липидов печени здоровых крыс, в качестве переносчиков антиоксидантов и стабилизаторов мембран [4 – 6].

Токоферолы функционируют в мембранах в качестве своеобразного молекулярного «канала», по которому свободнорадикальные центры покидают углеводородную зону мембран.

Молекулы токоферолов имеют длинную углеводородную цепь, содержащую периодически расположенные метильные заместители [4 – 6]. Боковые метильные группировки этих цепей упаковываются в «карманы» образованные ненасыщенными связями жирнокислотных остатков, образуя тесные комплексы стабилизированные Ван-дерваальсовыми силами. Это приводит к более плотной упаковке углеводородных цепей, что приводит к ограничению проникновения активных форм кислорода вглубь гидрофобного слоя мембраны [2, 3, 17-19].

Токоферолы оказывают влияние на качественный состав мембранных фосфолипидов, дают предпосылку для предположения о способности токоферолов непосредственно включаться в их состав, нормализуют активность фосфолипазы А₂, повышают содержание общего фосфора фосфолипидов, в основном, за счет увеличения содержания фракций фосфотидилхолина (ФХ) и фосфотидилэтаноламина (ФЭ) [20, 21, 23]. Под влиянием витамина Е повышается активность ферментов дыхательной цепи, убихинона, сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы.

Мембранстабилизирующее действие токоферолов сводится к основным молекулярным механизмам:

- 1) взаимодействие с перекисными радикалами фосфолипидов;
- 2) тушение синглетного молекулярного кислорода;
- 3) регуляция молекулярной подвижности липидного слоя биомембран;
- 4) защита мембран от действия фосфолипаз [5 - 8, 10].

Токоферол стабилизирует бислои фосфолипидов двояким образом:

- 1) Стабилизация липидного бислоя путем Ван-дерваальсова взаимодействия метильных групп а-токоферолов с ненасыщенными двойными связями жирных кислот фосфолипидов;
- 2) стабилизация полипептидных цепей интегральных белков. Биологическое действие токоферолов выявляет следующие важные факты:
 - а) токоферол защищает ненасыщенные липиды от перекисного окисления;
 - б) токоферол причастен к процессам биосинтеза гемосодержащих белков (при Е-авитаминозе синтез гема нарушается);
 - в) токоферол участвует во внутриклеточных процессах окисления и окислительного фосфорилирования;
 - г) токоферол необходим как диетический фактор, способствующий усвоению полиненасыщенных жирных кислот в кишечнике;
 - д) токоферол защищает от окисления соединения селена.

Токоферолы проявляют гепатозащитное воздействие, предотвращают повреждающее действие гепатотоксинов (CCl₄ и этанол). Витамин Е совместно с селеном повышает активность глутатионпероксидазы [15, 22].

Применение витамина Е в дозе 20 и 30 мг/100г и селенита натрия подкожно в дозе 100 мкг/кг для лечения животных с токсическим четыреххлористым гепатитом дало выживаемость животных 100% при 20% гибели отравленных животных. Они повышают активность глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы, сукцинатдегидрогеназы, РНК-трансферазы и РНК-лигазы.

Терапевтические и биохимические исследования показывают, что селенит натрия и витамин Е усиливают действие друг друга [11 – 13].

Можно выделить 3 основных и главных процесса с их участием:

- 1) предохранение жирных кислот от окисления;
- 2) разрушение перекисей;
- 3) подавление образования свободных радикалов.

Однако, чтобы оптимизировать действие таких антиоксидантов, как селенит натрия и витамин Е, целесообразно применить системы- переносчики, какими являются липосомы. На сегодняшний день липосомы представляются наиболее многообещающими по сравнению с другими переносчиками не только потому, что они биодegradуемы и их легко изготовить, но также из-за сродства с природными мембранами клеток по химическому составу, из-за огромного разнообразия их размеров и других структурных параметров, которые определяют в свою очередь разнообразия возможных механизмов взаимодействия липосом с биологическими объектами [7 – 9, 14].

Рядом авторов выявлено, что липосомы соответствуют следующим критериям:

- 1) отсутствие цитотоксичности;
- 2) иммунологической инертностью (за исключением специального транспорта антигенов);
- 3) Эффективностью, с которой молекулы включаются в переносчик, при условиях в которых не нарушаются свойства или не инактивируется включаемое вещество;
- 4) способностью защищать переносимое вещество от повреждения или разрушения;
- 5) эффективностью, с которой переносимое вещество в комплексе с переносчиком доставляется клеткам.

Липосомы представляют собой малые сферы, содержащие водные отсеки, отделенные друг от друга и от внешней водной среды замкнутыми бислоями фосфолипидов, которые ориентированы в бислое также, как в биомембранах. Гидрофильные (полярные) головки обращены наружу, в водную фазу, а гидрофобные (неполярные) сегменты обращены внутрь бислоя и стремятся избежать контактов с водой. В зависимости от размеров бывают малые однослойные (диаметр 25-100 нм), многослойные большие (диаметр 0,2-2 мкм) липосомы.

Вначале липосомы использовались как модели биологических мембран для изучения функций мембран, а затем их стали применять как «контейнеры» для доставки в органы и ткани разнообразных препаратов [13,14,16]. Препараты, инкапсулированные в липосомы, обладают большим терапевтическим эффектом: время действия лекарства увеличивается, а доза его может быть значительно снижена. Липосомы, нагруженные ДОФА или дофамином проявили выраженный антипаркинсонический эффект. Липосома с мечеными препаратами при сахарном диабете восстановили функции инсулиноцитов и дали гипогликемический эффект. Липосомы, нагруженные витамином Е и селенитом натрия-компонентом глутатионпероксидазы, продемонстрировали выраженный антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты.

Многие авторы предполагают, что существуют два пути проникновения их в клетку:

- 1) липосома захватывается клеткой вследствие эндоцитоза;
- 2) липосома сливается с лизосомами, фосфолипазы которых гидролизуют фосфолипиды мембран липосом, что обеспечивает выход препарата в цитоплазму клетки, а липидный компонент встраивается в мембрану [13, 14]. В обоих случаях вещество, инкапсулированное в липосоме, попадает в клетку несмотря на мембранный барьер. Через час после введения липосом крысам в печени будет содержаться от 24 до 75%, в селезенке от 6 до 18%, в легких от 1,5 до 16% фосфолипидов липосом.

Эффективность использования липосом как носителей лекарств во многом зависит от того сумеют ли они сохранить свою целостность и донести лекарственный препарат до нужного органа, так как имеются препятствия, через которые нужно пройти липосомам. Одно из них - макрофаги ретикулоэндотелиальной сети, которые нужно блокировать, введя вначале пустые липосомы, а затем липосомы, нагруженные лекарственными препаратами.

Следующее препятствие- сыворотка крови. Липосомы могут подвергнуться

воздействию липопротеинов, старающихся обмениваться своими липидами с липосомами и этим способствовать разрушению их и вытеканию содержимого. Чтобы повысить устойчивость липосом к действию липопротеинов, в состав липосом вводят холестерин.

Успешное применение липосом в качестве переносчиков лекарственных препаратов зависит от сродства липосом к клеткам органов-мишеней, что увеличивают путем добавления ганглиозидов в состав липосом. Особенно повышенный транспорт липосом в печени наблюдается после включения в их состав ганглиозида СМ1.

Экзогенные ганглиозиды селективно связываются с паренхиматозными клетками печени, внедряются в мембраны, спонтанно включаются в бислои фосфолипидов. Предполагается, что при взаимодействии липосом с клетками происходит межмембранный обмен липидами. Фосфолипиды микросом клеток восстанавливают функции мембран клеток и усиливают способность их противостоять проникновению активных кислородных радикалов. Таким образом, можно предположить, что липосомы обладают мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием.

Делаются попытки применения липосом и фосфолипидных препаратов для репарации мембран гепатоцитов, пораженных при заболеваниях печени. Так, крысам с токсическим гелиотринным гепатитом вводили следующие фосфолипидные препараты: фосфатидилхолин (ФХХЛ) (из хлопчатника), соевый фосфатидилхолин (фирма «Натермен»), а также препарат включающий фосфатидилхолин и калиевую соль глицирризиновой кислоты (ФХ + ГК). Наибольшим эффектом среди этих препаратов обладал препарат ФХ + ГК. При внутрибрюшинном введении его крысам нормализовалась активность альдолазы. Внутрибрюшинное введение яичного ФХ снижало гиперферментемию, а внутривенное не влияло. Видимо, фосфолипидные препараты, введенные в кровоток, могут атаковаться клеточными элементами крови или подвергаться расщеплению липазой в кровяном русле, что снижает их воздействие на гепатоциты, поэтому внутрибрюшинное введение препаратов более эффективно.

Липосомы, образованные из суммарных фосфолипидов, лучше поглощаются гепатоцитами, чем фосфатидилхолиновые. Растворимость в воде или в углеводородном растворителе препаратов, заключенных в липосому, влияет на степень усвоения липосом клетками.

Чем больше растворимость лекарства в воде, тем больше его будет включено во внутреннее водное пространство, а чем больше растворимость его в неполярном растворителе, тем больше может быть заключено его в гидрофобных областях липосом. В процессе взаимодействия липосом с клетками важное значение имеют поверхностный заряд и физическое состояние фосфолипидов. Считается, что «жидкие» липосомы эффективно сливаются с мембранами.

Видимо, липосомы, образованные из суммарных фосфолипидов, выделенных из тканей здоровых крыс, отвечают перечисленным выше требованиям, а включение в них антиоксидантов - витамина Е и селенита натрия даст еще больший эффект в предотвращении деградации мембран при патологии печени у крыс, пораженных гепатотропными ядами.

Литература:

1. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах Соровский образовательный журнал. 2000. С.13-18.
2. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах // М.: Наука, 1972. С. 252.
3. Зайцев В.Г., Закревский В.И. Защита клеток от экзогенных и эндогенных активных форм кислорода: методологические подходы к изучению. Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии // Тр. научн. конф., посвященной 100-летию каф. биохимии Санкт-Петербургского гос. мед. ун-та им. Акад. И П Павлова, 1998.2 С.401-405.

4. Збровская И. А., Банникова М. В. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты // Вестник РАМН. №6. 1995. С. 53 -60.
5. Зиямутдинова, З. К. Изменение содержания фосфо- и -гликолипидов и интенсивности ПОЛ органах животных с экспериментальным гепатитом и способы их коррекции: Автореф. Дисс.... канд. биол. наук. Ташкент, 1995. С. 21.
6. Ибрагимов, У. К., Хайбуллина З. Р. Биологические мембраны. Ташкент, 2009. 134 С.
7. Ладыгина Г.А., Тенцова А.И., Зизина О.С. Использование липосом для направленной доставки лекарственных веществ к органам и тканям // Фармация. 1978. С. 52-57.
8. Марголис Л.Б., ДТейрах А.А. Взаимодействие липосом с клетками Липосомы с твердой мембраной, протеолипосомы, реакции клеток // Усп. совр. биол. 1982. С. 83-93.
9. Райман Л.М., Иванов В.Е. Каскадные системы слияния и проблема адресования липосом //Липосомы и их взаимодействие с клетками и тканями. // Матер. Всес. Симпоз. Липосомы. Взаимодействие с клетками и тканями. Москва. 1980. С. 17-24.
10. Саатов Т. С., Ибрагимов У. К., Хайбуллина З. Р. и др. Механизмы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты // Ташкент, 2006.С. 15-25.
11. Саатов Т.С., Ибрагимов У.К., Хайбуллина З.Р., Каримова Ш.Ф., Зиямутдинова З.К. Антиоксидантная система // Медицинский журнал Узбекистана. №3. 2006. С. 107-113.
12. Скулачев В.П. Кислород и явления запрограммированной смерти // Рос. биомед. журн. 2001. 3. С. 115-126.
13. Тарасова Л. В. Роль селена, цинка и марганца в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Медицинский альманах. 2012. № 2 (21). Апрель. С.234-239.
14. Торчилин В.П., Клибанов А.Л., Смирнов В.Н. Проблемы и перспективы использования липосом в качестве средства обычного или направленного транспорта лекарств в организме//Липосомы и их взаимодействие с клетками и тканями. Матер. Всес. Симпоз. Липосомы. Взаимодействие с клетками и тканями. Москва. 1980. С. 95-102.
15. Хайбуллина З.Р., Ибрагимов У.К. К вопросу о механизме действия токоферолов. Мед. журн. Узбекистана. №4. 2005. С. 81-86.
16. Штейнгарт М.В., Хаджай Я.И. и др. О некоторых свойства фосфолипидхолиновых липосом, нагруженных инсулином // Липосомы и их взаимодействие с клетками и тканями. Москва. 1980 С 95-102.
17. Galbiati F., Razani B., Lisanti M. P. Emerging themes in lipid rafts and caveolae // Cell. 2001. 106-403 -411.
18. Gargalovic P., Dory L. Caveolins and macrophage lipid metabolism // J. Lipid Res. 44. 2003. P. 11 - 21.
19. Hatch G. M. Cell biology of cardiac mitochondrial phospholipids //Biochem Cell Biol. 82. 2004. P. 99 - 112.
20. Ho C., Slater S. J., Stubbs C. D., Slater S. J., Stubbs C. D. Hydration and order in lipid bilayers // Biochemistry. 34. 2005. P. 6188 - 6195.
21. Killian, J. A., van Meer G. The “double life” of membrane lipids // EMBO Reports. 21. 2001. P. 91 - 95.
22. Simons, K., Toomre D. Lipid rafts and signal transduction // Nat Rev Mol Cell Biol. №1. 2000. P. 31 - 41.
23. Sweet, L. J., Dudley D. T., Pessin J. E., Spector A. A. Phospholipid activation of the insulin receptor kinase by phosphatidylinositol // FASEB J. №1. 1997. P. 55 - 59.