

Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 52, No 2 (2001)



Oxygen free radicals and veterinary medicine

S. TSELEPIDIS (Σ. Θ. ΤΣΕΛΕΠΙΔΗΣ)

doi: [10.12681/jhvms.15413](https://doi.org/10.12681/jhvms.15413)

Copyright © 2018, S TSELEPIDIS



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

To cite this article:

TSELEPIDIS (Σ. Θ. ΤΣΕΛΕΠΙΔΗΣ) S. (2018). Oxygen free radicals and veterinary medicine. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 52(2), 107–112. <https://doi.org/10.12681/jhvms.15413>

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και το ενδιαφέρον τους στην κτηνιατρική

Σ. Θ. Τσελεπίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (OFRs) είναι ουσίες με ισχυρή κυτταροτοξική δράση και προέρχονται από άτομα ή ομάδες ατόμων που διαθέτουν ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια. Έχουν ως δυνητικούς στόχους διάφορα όργανα του οργανισμού. Τα τελευταία χρόνια έχουν ενοχοποιηθεί για ένα μεγάλο αριθμό νοσημάτων και συνδρόμων τόσο στην ιατρική του ανθρώπου όσο και την κτηνιατρική. Στην παρούσα εργασία αναπτύσσεται σε γενικές γραμμές η προέλευση, η βιολογία καθώς και ο βλαπτικός τρόπος δράσης των ελευθέρων ριζών οξυγόνου κατά την ισχαιμία και επαναιμάτωση των οργάνων.

Λέξεις ευρητηρίασης: ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, ισχαιμία, επαναιμάτωση

ABSTRACT. Tselepidis S. (Larisa): Oxygen free radicals and veterinary medicine. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society 2001, 52(2):107-112.* **Oxygen free radicals have a strong cytotoxic action due to single atoms or groups of atoms that have one or more unpaired electrons. Potentially they can cause damages to several organs of the body and the latest years they have been incriminated for a great number of diseases and many syndromes in human medicine as well as in veterinary medicine. In the present paper it is presented in general the origin, the biology and the mode of action of oxygen free radicals on the under ischemia and reperfusion.**

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρουσία οξυγόνου στο αίμα ανιχνεύτηκε το 1774 από τον Joseph Priestley, ο οποίος, χωρίς φυσικά να γνωρίζει την ύπαρξη των ελευθέρων ριζών οξυγόνου (OFRs oxygen free radicals), προείπε για την τοξική δράση τους. Οι αρχαίοι Αιγύπτιοι, παρ' όλο που αγνοούσαν την ύπαρξη των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, γνώριζαν πολύ καλά τις βλαπτικές τους συνέπειες. Για τον παραπάνω λόγο α-

νέπτυσαν μεθόδους παρεμπόδισης των επιδράσεών τους, ταριχεύοντας τα πτώματα με ορισμένες ουσίες που δρούσαν ως αντιοξειδωτικά, όπως είναι τα αιθέρια έλαια.

Η σημασία των OFRs, σε τομείς όπως οι βιομηχανίες πλαστικών, χρωμάτων και συντήρησης των τροφών, είναι γνωστή από αρκετές δεκαετίες. Τα τελευταία χρόνια στο χώρο της ιατρικής του ανθρώπου έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στη μελέτη των βλαβών που προκαλούνται από ισχαιμία και επαναιμάτωση σε διάφορα όργανα, όπου σημαντικό ρόλο παίζουν οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Ειδικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες το ενδιαφέρον για τις OFRs έχει αυξηθεί σημαντικά, κυρίως λόγω της πιθανής συμμετοχής τους στην παθογένεια διαφόρων ασθενειών. Θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι είναι δύσκολο να εντοπιστεί κλάδος της ιατρικής στον οποίο να μην εμπλέκονται με τον ένα ή τον άλλο τρόπο οι OFRs. Ειδικότερα, πιστεύεται σήμερα ότι οι OFRs πιθανώς να εμπλέκονται σε περισσότερες από 100 παθολογικές καταστάσεις στον άνθρωπο και στα ζώα.

Έτσι, κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας ενός οργάνου (παθολογικής ή πειραματικής) σημειώνεται διαταραχή του μεταβολισμού του οργάνου καθώς και στη συμπεριφορά των διαφόρων ενζυμικών συστημάτων, με αποτέλεσμα κατά την επανακυκλοφορία οξυγονωμένου αίματος να προκαλείται η παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου.¹

Το ατμοσφαιρικό οξυγόνο, ενώ είναι απαραίτητο για τη ζωή, κάτω από ορισμένες συνθήκες μπορεί να γίνει ιδιαίτερα επικίνδυνο. Σε κάθε όργανο κάτω από συνθήκες ισχαιμίας και επαναιμάτωσης ανακύπτει σχετική περίσσεια OFRs που παράγονται κατά την επανακυκλοφορία οξυγονωμένου αίματος. Η μικρής διάρκειας ισχαιμία αντιμετωπίζεται ικανοποιητικά από τα ενδοκυτταρικά αντιοξειδωτικά συστήματα, ενώ η μεγαλύτερης διάρκειας προκαλεί την εξάντληση των παραπάνω συστημάτων και την πρόκληση μη αντιστρεπτής βλάβης στα κύτταρα.²

2. ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΚΑΙ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

Ελεύθερη ρίζα (free radical) ονομάζεται κάθε άτομο ή μόριο με ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια στην εξωτερική του στιβάδα. Αντίθετα, στις μη ελεύθερες ρίζες

Πίνακας 1. Πηγές παραγωγής των ελευθέρων ριζών οξυγόνου.
Table 1. Oxygen free radicals resources

ΕΝΔΟΓΕΝΕΙΣ	ΕΞΩΓΕΝΕΙΣ
<ul style="list-style-type: none"> • Μιτοχόνδρια • Ενδοπλασματικό δίκτυο • Κυτταρόπλασμα • Βιολογικές μεμβράνες • Πυρήνας • Λευκοκύτταρα 	<ul style="list-style-type: none"> • Ιονίζουσες ακτινοβολίες • Φως • Ρύποι ατμόσφαιρας (όζον, μονοξειδίο του αζώτου, διοξειδίο του αζώτου) • Αέρια καύσης οργανικής ύλης • Καπνός τσιγάρου • Αντινεοπλασματικά φάρμακα, (νταουνομυκίνη, μπλεομυκίνη, μιτομυκίνη D, αδριαμυκίνη) • Στρεπτομυκίνη • Κινόνες, αρωματικές αμίνες, νιτροαρωματικοί υδρογονάνθρακες

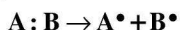
οι εξωτερικές στιβάδες των μορίων ή των ατόμων καλύπτονται από ζεύγη ηλεκτρονίων με αντίθετη στροφορμή. Μερικές ελεύθερες ρίζες περιέχουν οξυγόνο και ονομάζονται ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, υπάρχουν όμως και άλλες ενώσεις του οξυγόνου, όπως το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H₂O₂) και το μονήρες οξυγόνο (¹O₂), που ενώ δεν είναι ελεύθερες ρίζες συμπεριλαμβάνονται σε αυτές επειδή είναι χημικά πολύ δραστικές και μπορεί να οδηγήσουν στο σχηματισμό ελευθέρων ριζών.¹

Ως δυναμικά κυτταροτοξικές ελεύθερες ρίζες χαρακτηρίζονται το ανιόν του σουπεροξειδίου (O^{-•}₂), η υδροϋπεροξειδική ρίζα (HO[•]₂), η υδροξυλική ρίζα (OH^{*}) και η λιποϋπεροξειδική ρίζα LOO[•] (όπου L=λιπίδιο). Ωστόσο, ορισμένες άλλες μορφές, όπως το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H₂O₂), το υποχλωριώδες οξύ (HOCl), το όζον (O₃), το υπεροξυνιτρώδες οξύ (ONOO⁻) και το μονήρες οξυγόνο ¹O₂, χωρίς να είναι ελεύθερες ρίζες, λειτουργούν ως ισχυροί οξειδωτικοί παράγοντες ή μπορεί να προκαλέσουν την παραγωγή ελευθέρων ριζών. Υπενθυμίζεται ότι η παρουσία της αναφερούς παύλας στο χημικό τύπο, υποδηλώνει το αρνητικό φορτίο, ενώ της αναφερούς τελείας την ύπαρξη του μονήρους ηλεκτρονίου.

3. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

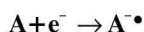
Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου μπορεί να σχηματιστούν με δύο τρόπους³:

α) Με ομοιολυτική διάσπαση ενός ομοιοπολικού δεσμού κανονικού μορίου:

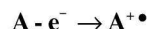


Για την παραπάνω διάσπαση απαιτείται μεγάλη ποσότητα ενέργειας. Τέτοια ποσότητα ενέργειας παρατηρείται στις ακτινοβολίες ιονισμού (ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας, ακτίνες X, ακτίνες γ, πυρήνες υψηλής ενέργειας)⁴.

β) Με οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις, δηλαδή με την προσθήκη ενός ηλεκτρονίου σε ένα κανονικό μόριο (αναγωγή):



ή με την αφαίρεση ενός ηλεκτρονίου από ένα κανονικό μόριο (οξειδωση):



Στα βιολογικά συστήματα η παραγωγή ελευθέρων ριζών γίνεται συνήθως με οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις. Από τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι οι πηγές παραγωγής των OFRs στα βιολογικά συστήματα μπορεί να είναι εξωγενείς ή ενδογενείς (Πίνακας 1).

4. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ OFRs ΣΤΑ ΔΙΑΦΟΡΑ ΒΙΟΜΟΡΙΑ

α. Πρωτεΐνες και OFRs

Η δράση των OFRs στις πρωτεΐνες έχει συνήθως καταστροφικά αποτελέσματα. Η δομική κυρίως αλλοίωση των πρωτεϊνικών αμινοξέων (κυρίως της τρυπτοφάνης, της ιστιδίνης, της κυστεΐνης και της τυροσίνης) και η διάσπασή τους, καθώς και η μεταβολή του φορτίου που φέρουν, έχουν ως αποτέλεσμα την καταστροφή της δευτεροταγούς και της τριτοταγούς δομής των πρωτεϊνών. Τελική κατάληξη είναι η μη αντιστρεπτή μετουσίωσή τους.⁵

β. Παραγωγή ATP και OFRs

Από τη δράση των OFRs παρεμποδίζεται η γλυκόλυση και η μιτοχονδριακή οξειδωτική φωσφορυλίωση, οι οποίες είναι πηγές παραγωγής του αδενοσινω-5- τριφωσφορικού οξέος (ATP)⁵.

γ. DNA και OFRs

Το ανιόν του σουπεροξειδίου, το υπεροξειδίο του υδρογόνου και η υδροξυλική ρίζα είναι ικανά να αντιδράσουν με το DNA και να καταστρέψουν τις βάσεις της πουρίνης ή και της πυριμιδίνης και παράλληλα να διασπάσουν τις αλυσίδες της διπλής έλικας. Συνέπεια αυτής της διάσπασης είναι η λανθασμένη κωδικοποίηση, με αποτέλεσμα γενετικές αλλοιώσεις και αδυναμία σύνθεσης πρωτεϊνών αλλά και άλλων βιομορίων.⁶

δ. Υδατάνθρακες και OFRs

Οι OFRs προκαλούν αποτολυμερισμό των υδαταν-

θράκων και ιδιαίτερα των οξινών πολυσακχαριτών.⁶

ε. Λιπαρά οξέα και OFRs

Η υπεροξειδωση των λιπαρών οξέων της κυτταρικής μεμβράνης ως συνέπεια της επίδρασης των OFRs αποτελεί το σημαντικότερο και τον καλύτερα μελετημένο μηχανισμό πρόκλησης μόνιμης βλάβης και θανάτου του κυττάρου. Ειδικά τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα της κυτταρικής μεμβράνης, όπως το αραχιδονικό οξύ, είναι ευπρόσβλητα από την υδροξυλική και την υδροϋπεροξειδική ρίζα, καθώς επίσης και από άλλες λιγότερο δραστικές μορφές του οξυγόνου, οι οποίες, παρουσία ιόντων μεταβατικών μετάλλων (Fe^{2+} , Cu^{+}), μετατρέπονται σε δραστικότερες ρίζες, όπως π.χ σε υδροξυλική. Οι τελευταίες είναι σε θέση να αποσπάσουν ηλεκτρόνια από τα μόρια των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, με τελικό αποτέλεσμα την υπεροξειδωσή τους. Με την υπεροξειδωση των λιπαρών οξέων αρχίζει μία αλυσιδωτή αντίδραση, κατά την οποία είναι δυνατόν να μετατραπεί πληθώρα μορίων πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε λιποϋδροϋπεροξειδία ($LOOH$)^{6,7}. Με τη λιπιδική υπεροξειδωση προκαλούνται μεταβολές στη δομή των αμινοξέων, των πρωτεϊνών, των φωσφολιπιδίων και των νουκλεϊκών οξέων, λόγω της σύζευξής τους με τα αλδεϋδικά τελικά προϊόντα που παράγονται από την υπεροξειδωση των λιπιδίων^{8,9,10}.

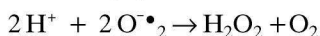
5. ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ ΕΝΑΝΤΙ ΤΩΝ OFRs

Τα προϊόντα του μεταβολισμού του οξυγόνου αποτελούν σοβαρή απειλή για την ακεραιότητα του κυττάρου. Για το λόγο αυτό είναι επιτακτική η εξουδετέρωσή τους στα βιολογικά συστήματα που υπόκεινται σε οξειδωτικό stress. Στον Πίνακα 2 αναφέρονται ορισμένα ενδογενή αντιοξειδωτικά.

α. Η πρώτη ενδογενής γραμμή άμυνας

(i) Η δισμουτάση του σουπεροξειδίου (SOD)

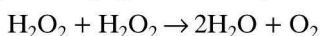
Κατά τους Mc Cord και Fridovich¹¹ η δισμουτάση του σουπεροξειδίου, η οποία απαντά σε όλα τα κύτταρα, καταλύει τη μετατροπή του σουπεροξειδίου σε υπεροξειδίου του υδρογόνου και σε οξυγόνο:



Έχει διαπιστωθεί ότι στον εγκέφαλο και στον πνεύμονα η SOD έχει τη μεγαλύτερη συγκέντρωση από ό,τι στους άλλους ιστούς.¹²

(ii) Η καταλάση

Συναντάται κυρίως στα υπεροξυσωμάτια του ήπατος και των νεφρών ή στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων του μυοκαρδίου. Η καταλάση καταλύει στα υπεροξυσωμάτια τη μετατροπή του υπεροξειδίου σε νερό:



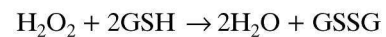
(iii) Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (Px-GSh)

Η γλουταθειόνη, που είναι ένα τριπεπτίδιο, βρίσκεται

Πίνακας 2. Ενδογενή αντιοξειδωτικά
Table 2. Endogenous antioxidants

A. Αντιοξειδωτικά ένζυμα	B. Άλλα αντιοξειδωτικά
<ul style="list-style-type: none"> • Οξειδάση του κυτοχρώματος • Δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD) • Καταλάση • Υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης 	<ul style="list-style-type: none"> • Α-τοκοφερόλη • Β-καροτένιο • Γλουταθειόνη • Ασκορβικό οξύ • Ουρικό οξύ • Κυστεΐνη • Αλβουμίνη • Χολερυθρίνη • Σερουλοπλασμίνη • Τρανσφερρίνη • Λακτοφερρίνη • Φερριτίνη

σε όλα τα ζωικά κύτταρα. Στα μιτοχόνδρια και στο κυτταρόπλασμα η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης καταλύει την αναγωγή του H_2O_2 σε H_2O και των υδροϋπεροξειδίων σε ROH με τη συμμετοχή της γλουταθειόνης (GSH).



β. Η δεύτερη ενδογενής γραμμή άμυνας

Η δεύτερη ενδογενής γραμμή άμυνας αποτελείται από σειρά μη ενζυμικών συστημάτων στον εξωκυττάριο χώρο, τα οποία "εκκαθαρίζουν" τις OFRs. Τέτοια είναι συστατικά του ορού του αίματος, όπως ορισμένες μεταλλοπρωτεΐνες, η σερουλοπλασμίνη, η τρανσφερρίνη, η λακτοφερρίνη, η απτοσφαιρίνη, η αιμοπηξίνη^{13,14}. Στην ίδια ενδογενή γραμμή άμυνας εντάσσονται και ορισμένες λιπόφιλες και υδρόφιλες αντιοξειδωτικές ουσίες, όπως είναι η α-τοκοφερόλη, η βιταμίνη C, το ουρικό οξύ, το β-καροτένιο, η βιταμίνη K, η γλυκόζη, η αλβουμίνη, διάφορες θειόλες, το διυδρολιποαμίδιο, η ουβικινόλη και η χολερυθρίνη¹⁵. Οι δύο πρώτες γραμμές άμυνας συνδέονται μεταξύ τους, με αποτέλεσμα την αναγέννηση των συμμετεχόντων μορίων χωρίς την παραγωγή νέων ριζών.

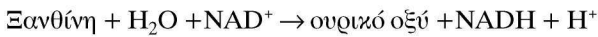
γ. Τρίτη ενδογενής γραμμή άμυνας

Ως τρίτη ενδογενής γραμμή άμυνας θεωρούνται οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης ή πλήρους αποδόμησης των πρωτεϊνών των νουκλεϊκών και των λιπαρών οξέων, τα οποία έχουν υποστεί βλάβη από τη δράση των OFRs^{15,16}.

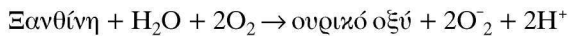
6. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ OFRs ΣΤΗΝ ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΧΑΝΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΤΩΝ ΣΠΛΑΧΝΩΝ

Κατά την παρατεταμένη ισχαιμία και επαναιμάτωση των ιστών με οξυγονωμένο αίμα, είναι δυνατό να προκληθούν διάφορες αλλοιώσεις, όπως οίδημα των ενδοθηλιακών κυττάρων, διάμεσο οίδημα λόγω της αύξησης της τριχοειδικής διαπερατότητας, καθώς και ιστική νέκρωση. Η

οξειδάση της ξανθίνης σε συνθήκες ισχαιμίας αποτελεί τη μεγαλύτερη βιολογική πηγή του σχηματισμού του σουπεροξειδίου. Το ένζυμο απαντά ως δεϋδρογονάση της ξανθίνης (τύπος D), η οποία ανάγει το ένζυμο NAD^+ ως εξής:



Σε ισχαιμικούς ιστούς ένα μέρος της δεϋδρογονάσης μετατρέπεται σε οξειδάση της ξανθίνης (τύπος O). Η οξειδάση αυτή, σε αντίθεση με τη δεϋδρογονάση, μπορεί να χρησιμοποιήσει μοριακό οξυγόνο αντί NAD^+ παράγοντας ανιόν υπεροξειδίου ή υπεροξειδίου του υδρογόνου ή και τα δύο



Για τη διαδικασία που οδηγεί στη μετατροπή του ενζύμου από τον τύπο D στον τύπο O έχει διατυπωθεί η εξής υπόθεση: η διαδικασία αρχίζει όταν η ελάτωση της ροής του αίματος σε ένα ιστό έχει ως αποτέλεσμα την υποξία και κατά συνέπεια τη μείωση της παραγωγής του ATP. Το ενεργειακό φορτίο του κυττάρου ελαττώνεται συνεχώς και μετά από κάποιο σημείο το κύτταρο δεν είναι ικανό να διατηρήσει τις κατάλληλες διαβαθμίσεις ιόντων κατά μήκος των μεμβρανών του, με αποτέλεσμα την ανακατανομή των ιόντων ασβεστίου. Η αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου ενεργοποιεί μία πρωτεΐνωση, η οποία μετατρέπει τον τύπο D της ξανθίνης σε τύπο O. Μεταξύ των διαφόρων ιστών υπάρχει και διαφορά ως προς την ταχύτητα και την έκταση της μετατροπής της D μορφής του ενζύμου σε O μορφή. Ταυτόχρονα, η εξάντληση του ATP του κυττάρου οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης του κυτταρικού AMP, το οποίο με τη σειρά του μεταβολίζεται σε αδενοσίνη, ινοσίνη και υποξανθίνη. Η υποξανθίνη με την ξανθίνη λειτουργούν ως υπόστρωμα οξείδωσης πουρινών για τη δεϋδρογονάση της ξανθίνης ή την οξειδάση της ξανθίνης. Κατά την επανααίματωση των ιστών από τη συνύπαρξη της ξανθίνης και της οξειδάσης της ξανθίνης με το μοριακό οξυγόνο προκαλείται με αλυσιδωτές αντιδράσεις εκρηκτική παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ανιόντα υπεροξειδίου και υπεροξειδίου του υδρογόνου). Όσο πιο γρήγορα η δεϋδρογονάση της ξανθίνης μετατρέπεται σε οξειδάση της ξανθίνης σε ένα ιστό, τόσο πιο γρήγορα παράγονται OFRs¹⁷.

Η αιμορραγική καταπληξία αποτελεί πρότυπο ολοσωματικής ισχαιμίας και η αποκατάσταση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος πρότυπο επανααίματωσης. Ως γνωστόν, κατά τη φάση της καταπληξίας, όλοι οι ιστοί αιματώνονται ανεπαρκώς ή και καθόλου. Τα επίπεδα ATP μειώνονται σημαντικά (κυρίως στο ήπαρ, στο πάγκρεας και στο έντερο), με συνέπεια την αύξηση της υποξανθίνης στο αίμα. Η χορήγηση υγρών, η αποκατάσταση του όγκου του αίματος και η οξυγόνωση των ιστών δημιουργούν προϋποθέσεις τραυματισμού των ιστών από τις παραγόμενες OFRs. Σε κουνέλια που υπέστησαν αιμορραγική καταπληξία για 30 λεπτά της ώρας και επανακυκλοφορία για άλλα 30 λεπτά,

η χορήγηση σε αυτά αλλοπουρινόλης, δισμουτάσης του υπεροξειδίου ή καταλάσης είχε προστατευτική δράση στο γαστρικό βλεννογόνο, καθόσον οι παραπάνω ουσίες αναχαίτισαν τις OFRs και κατ'επέκταση τις κυτταρικές βλάβες που προκαλούνται από την αιμορραγική καταπληξία¹⁷.

Η ισχαιμία του ήπατος διαπιστώνεται σε διάφορες καταστάσεις, όπως σε ζώα που χειρουργούνται για τραύματα ή για κακοήθεις νεοπλασίες του ήπατος. Επίσης, προκύπτουν ως αποτέλεσμα αιμορραγικής καταπληξίας, καθώς και ως συνέπεια είτε συστροφής του στομάχου είτε διαφραγματοκήλης (κατά την οποία στραγγαλίζονται τα ηπατικά αγγεία). Στις παραπάνω περιπτώσεις τα επιθηλιακά ηπατικά κύτταρα υφίστανται ανεπανόρθωτη βλάβη, όχι μόνο λόγω της ισχαιμίας, αλλά κυρίως λόγω των μεγάλων ποσοτήτων OFRs που παράγονται κατά την επανααίματωση του, δεδομένου ότι το ήπαρ είναι πλούσιο στο ένζυμο δεϋδρογονάση της ξανθίνης, το οποίο κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας μετατρέπεται σε οξειδάση της ξανθίνης¹⁷. Σε πειραματικό επίπεδο έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα φαρμακευτικά σχήματα όπως συνδυασμός ουσιών σαν την τριμεθαζιδίνη, τη βιταμίνη E, την αλλοπουρινόλη, τη βιταμίνη C, τη δισμουτάση του υπεροξειδίου, την καταλάση¹⁸.

Από πειραματικές μελέτες σε ζώα έχει διαπιστωθεί συσχέτιση της ισχαιμίας του παγκρέατος με την οξεία παγκρεατίτιδα. Η χορήγηση ανταγωνιστών OFRs πριν από τον ερεθισμό του παγκρέατος οδήγησε στην ουσιαστική προστασία του οργάνου. Το γεγονός αυτό εδραϊώνει την υπόθεση ότι οι OFRs παίζουν σημαντικό ρόλο στον παθογενετικό μηχανισμό της οξείας παγκρεατίτιδας οποιασδήποτε αιτιολογίας. Παράλληλα, στον άνθρωπο υπάρχει σοβαρή ένδειξη ότι υπάρχει σχέση μεταξύ του σακχαρώδους διαβήτη και των OFRs, εφόσον οι διαβητογόνοι παράγοντες αλλοξάνη και στρεπτοζοτοκίνη προκαλούν την παραγωγή OFRs στα ηνσιδία του Langerhans, τα οποία και καταστρέφουν¹⁷.

Η ανάπτυξη μετεγχειρητικών συμφύσεων αποτελεί σοβαρό πρόβλημα στη χειρουργική της κοιλίας. Η ισχαιμία των ιστών έχει θεωρηθεί ως ο σημαντικότερος αιτιολογικός παράγοντας ανάπτυξης μετεγχειρητικών συμφύσεων, οι οποίες αποτελούν αγγειακές γέφυρες μεταξύ υγιών ιστών και ισχαιμικής περιοχής. Μελέτες σε πειραματικό πρότυπο πλήρους ισχαιμίας και επανακυκλοφορίας σε τμήμα του ειλεού επίμυο έδειξαν ότι αναπτύχθηκαν συμφύσεις στο 40% των περιπτώσεων μετά από ισχαιμία διάρκειας 10 λεπτών της ώρας. Στο ίδιο πειραματικό μοντέλο η ταυτόχρονη χορήγηση διμεθυλικής σουλφοξειδάσης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση τόσο της συχνότητας όσο και της βαρύτητας των περιτοναϊκών συμφύσεων.¹⁷

Η στρόφιξη του στομάχου στο σκύλο αποτελεί τυπικό παράδειγμα ισχαιμίας και επανααίματωσης του οργάνου αυτού. Πειραματικά έχει διαπιστωθεί ότι σε ισχαιμία του στομάχου δεν προκαλούνται βλάβες στο βλεννογόνο, ενώ μετά την επανααίματωση δημιουργούνται συχνά βαθιές δια-

Πίνακας 3. Παθολογικές καταστάσεις στα μικρά ζώα οι οποίες μπορεί να σχετίζονται με δράση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου².
Table 3. Pathological conditions in small animals probably related with the action of oxygen free radicals.

Σύνδρομο ισχαιμίας και επανααιμάτωσης	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο Ισχαιμία εντέρου Ισχαιμική οξεία νεφρική ανεπάρκεια Συστροφή και διάταση οργάνων Στροφή-διάταση στομάχου Στροφή σπλήνα Καταπληξία Υποογκική Ανακατανομής Σηπτική Καρδιογενής Παγίδευση οργάνων σε φυσιολογικές ή μη κουλότητες Εγκολεασμός Κήλες
Κλινικές καταστάσεις από την επίδραση ακτινοβολίας Παθήσεις πνευμόνων	Θρομβοεμβολή Ακτινοθεραπεία Δηλητηρίαση από παρακουάτ, όζον, νικοτίνη Εμφύσημα
Παθήσεις των νεφρών	Σπειραματονεφρίτιδες Νεφροτοξικότητα από αμινογλυκοσίδες Hg, Pb, Cd Πολυκυστική νόσος των νεφρών
Πολυσυστηματικά νοσήματα	Νεοπλάσματα Σακχαρώδης διαβήτης Γήρανση οργανισμού
Οφθαλμικές παθήσεις	Καταρράκτης

βρώσεις του βλεννογόνου. Η χορήγηση ανταγωνιστών των OFRs σε πειραματικά μοντέλα με σκύλους οδήγησε σε μείωση των βλαβών και της θνησιμότητας.¹⁹ Συγκεκριμένα για τον παραπάνω σκοπό χορηγήθηκαν συνδυασμοί φαρμακευτικών ουσιών όπως αλλοπουρινόλης (15 mg/kg i.v) και του πειραματικού φαρμάκου U 74006 F (2 mg/kg i.v).¹⁹

Στην ιατρική του ανθρώπου, και πρόσφατα και των ζώων, το κύριο πρόβλημα για όλα τα όργανα που μεταμοσχεύονται είναι η πρόωμη εκφύλιση τους λόγω όχι τόσο της ανοσολογικής απόρριψης, η οποία εκδηλώνεται συνήθως μετά από δεκαπέντε ημέρες από τη μεταμόσχευση, αλλά κυρίως λόγω της δράσης των OFRs.²⁰ Έτσι λοιπόν σε πειραματικά μοντέλα με σκύλους, επίμυς και κουνέλια διαπιστώθηκε ότι σε μεταμοσχεύσεις νεφρού αναστέλλεται η απόρριψη του μοσχεύματος όταν χρησιμοποιηθούν προστατευτικοί για τις OFRs όπως η SOD, η διμεθυλθειουρία, η βιταμίνη E, η γλουταθειόνη, η αλλοπουρινόλη, η οξυπουρινόλη.²¹

Κατά την ισχαιμία και την επανααιμάτωση του λεπτού εντέρου σε περιπτώσεις εγκολεασμού και ισχαιμικής κολίτιδας (αποφρακτικής ή μη), η παραγωγή OFRs είναι μαζική, καθώς οι παραπάνω ιστοί είναι πλούσιοι στα ένζυμα δεϋδρογονάση της ξανθίνης και οξειδάση της ξανθίνης. Έτσι, στον άνθρωπο, μετά από τοπική μόνον αρτηριακή υπόταση (ΑΠ= 30 mmHg) διάρκειας μίας ώρας και

επανακυκλοφορίας στη συνέχεια λόγω της δράσης των OFRs αυξάνεται σημαντικά η αγγειακή διαπερατότητα. Επιπρόσθετα, σε ισχαιμία η αύξηση της διαπερατότητας μπορεί να οδηγήσει σε διάτρηση του τοιχώματος του εντέρου. Η παραπάνω κατάσταση αναχαιτίζεται, σύμφωνα με τελευταίες μελέτες με τη χορήγηση ουσιών όπως η αλλοπουρινόλη (50 mg/kg i.v.) και DMSO (1 gr/kg i.v.).²²

Σε κλινικό επίπεδο, αρκετά συχνά, καλούνται οι κτηνίατροι να αντιμετωπίσουν δηλητηριάσεις που προκλήθηκαν από παρακουάτ. Η έκθεση ζώου ή ανθρώπου σε παρακουάτ έχει ως αποτέλεσμα, όταν αυτό εισέλθει στην κυκλοφορία του αίματος, να αθροίζεται στους πνεύμονες και σε 48 ώρες να καταστρέφονται τα ψυχεδελικά κύτταρα του τύπου I και II διότι προκαλεί την παραγωγή OFRs μέσω οξειδοαναγωγικού. Αποτέλεσμα της δράσης OFRs είναι το πνευμονικό οίδημα λόγω αυξημένης διαπερατότητας των αγγείων, καθώς και η συσσώρευση πολυμορφοπύρηνων λευκών αιμοσφαιρίων τοπικά. Εάν δεν καταλήξει το ζώο στο σημείο αυτό ακολουθεί σε δεύτερο στάδιο εκτεταμένη πνευμονική ίνωση, βαριά υποξαιμία και συχνά το ζώο οδηγείται σε θάνατο. Σε πειραματικό επίπεδο έχει διαπιστωθεί ότι για την αντιμετώπιση της δηλητηρίασης από παρακουάτ, εκτός από τη συνήθη υποστηρικτική αγωγή (χορήγηση γης του Fuller, πλύση στομάχου, καθαριστικά, διουρητικά, αιμοδιήθηση), είναι αναγκαία η άμεση χορήγη-

Πίνακας 4. Φαρμακευτικές ουσίες με αντιοξειδωτική δράση
Table 4. Pharmaceutical substances with antioxidant action

A. Ενώσεις που αναστέλλουν το σχηματισμό των OFRs

- Αναστολείς της οξειδίας της ξανθίνης
- Αλλοπουρινόλη
- Οξυπουρινόλη
- Φολικό οξύ
- Αλδεϋδική πτερίνη
- Βολφράμιο

B. Αντιοξειδωτικά μέσα

- Τριμεταζιδίνη
- Αναστολείς των διαύλων ασβεστίου
- Προπρανολόλη
- Καπτοπρίλη
- Ασκορβικό οξύ

Γ. Εκκαθαριστές των OFRs

- Δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD)
- Καταλάση (PEG)
- Γλυκόζη
- Μαννιτόλη
- Χολερυθρίνη

Δ. Ουσίες που ενεργοποιούν την ενδογενή αντιοξειδωτική δραστηριότητα

- Γλουταθειόνη
- Ακετυλοκυστεΐνη

E. ενώσεις που δρουν στα λευκοκύτταρα και στο ενδοθήλιο των αγγείων

- *Λευκοπενικοί παράγοντες*
- αντιλευκοκυτταρικός ορός
- υδροξυουρία
- λευκοκυτταρικά φίλτρα
- *Αναστολείς χημικοταξίας λευκοκυττάρων*
- ιβουπροφένη
- προστακυκλίνη

ση αντιοξειδωτικών.²³

7. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Το ατμοσφαιρικό οξυγόνο, ενώ είναι γενικά αποδεκτό ότι είναι απαραίτητο για τη ζωή, κάτω από ορισμένες συνθήκες είναι ιδιαίτερα επικίνδυνο γι' αυτήν. Κάθε όργανο οποιουδήποτε οργανισμού όταν βρίσκεται κάτω από συνθήκες ισχαιμίας και επαναιμάτωσης σχηματίζονται περιορισία OFRs που παράγονται κατά την επανακυκλοφορία οξυγονωμένου αίματος. Η μικρής διάρκειας ισχαιμία αντιμετωπίζεται ικανοποιητικά από τα ενδοκυτταρικά αντιοξειδωτικά ενζυμικά συστήματα. Η μεγαλύτερης διάρκειας ισχαιμία συνεπάγεται την εξάντληση των παραπάνω συστημάτων και τη μη αντιστρεπτή βλάβη των κυττάρων. Κάτω από αυτές τις συνθήκες η χορήγηση εξωγενών αντιοξειδωτικών ουσιών αποτελεί τη μοναδική λύση. Αρχικά φάρμακα έχουν δοκιμαστεί πειραματικά αλλά κανένα δεν έχει τύχει ακόμη κλινικής εφαρμογής. (Πίνακας 4).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Παπαγεωργίου Γ. Γενικό μέρος. Ελεύθερες Ρίζες Οξυγόνου 1999, (υπό δημοσίευση, Τμήμα Ιατρικής, Υπηρεσία δημοσιευμάτων Α.Π.Θ)
2. Forsyth S. Ischemia- reperfusion injury- a small animal perspective. Brit Vet J 1995, 151: 281-290
3. Cheeseman KH. An introduction to Free radical biochemistry. Brit Med Bull 1993, 49:481-493
4. Pryor WA. Biological effects of cigarette smoke, wood smoke and the smoke plastics: the use of ESR. Free Rad Biol Med 1992, 13:659-676
5. Breimer L.H. Ionozing radiation- induced mutagenesis BR J Cancer 1988, 57:6-7
6. Compoti M. Lipid peroxidation. In: free Radicals : Basic Science to Medicine 1st ed, Birkhauser, Berlin, 1993: 65-79
7. Wolff S and Dean R. Fragmentation of proteins by free radicals and effect on their susceptibility to enzymic hydrolysis. Biochem J 1986, 234: 399-403
8. Koster JF. The effect of linoleic acid on human erythrocytes and on erythrocyte ghosts. Biochim Biophys Acta 1983, 754: 238-242
9. Nair V. The chemistry of lipid peroxidation metabolites. Lipids 1986, 21:6-10
10. Hadley M, and Draper HH. Identification of N-2-propenal serine as a urinary metabolite of MDA, FASEB 1988, 2:138-140
11. Mc Cord J and Fridovich I. Superoxide Dismutase J. Biol Chem 1969, 29:6049-6055
12. Eddy L.J Tumor necrosis Factor -A pre-treatment is protective in a rat model of myocardial ischemia reperfusion injury BBRC 1992, 184: 1056-1059
13. Gutteridge JMC. Antioxidant protection by haemopexin of haemostimulated lipid peroxidation. Biochem 1988, 256:86-87
14. Ames BN Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant and radical caused aging and cancer. Proc Natl Acad Sci 1981, 78:6858
15. Clark IA. OFR in pathogenesis of parasitic disease. Ad Parasitol 1986, 25:1-44
16. Danies K. Protein damage and degradation by oxygen radicals. J Biol Chem 1987, 10:9895-9899
17. Τσιμογιάννης ΕΚ. Ο ρόλος των ελευθέρων ριζών οξυγόνου στην ισχαιμία και επανακυκλοφορία των σπλάχνων. Στο: Ελεύθερες ρίζες Οξυγόνου. Συμπόσιο Ιατρικής Εταιρίας Αθηνών, Αθήνα 1993: 93-94
18. Nauta R. Oxygen-derived free radicals in hepatic ischemia and reperfusion injury in the rat. Surgery 1990, 171: 120-125
19. Badylack SF. Prevention of reperfusion injury in surgically induced gastric dilatation- volvulus in dogs. Am J Vet Res 1990, 51: 294-301
20. Zaccaria A. Vitamin C reduces ischemia- reperfusion injury in a rat epigastric island skin. Clin Sci 1989, 60: 580-587
21. Paller MS Free radical-mediated postischemic injury in renal transplantation. Ren Cir G 1992, 14: 257-260
22. Horne M. Attempts to modify reperfusion injury of equine jejunal. Vet Surg 1994, 23:241-249
23. Μπαλτόπουλος Γ. ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και πνεύμονες. Πρακτικά 19ου Ιατρικού Συνεδρίου, Αθήνα 1993, 140-141