

УДК [616.12-092.9 (23.03):612.174]:577.1

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ И ВЛИЯНИЯ АЦЕТАТА СВИНЦА

Р.Ш. Сушанло

Рассматриваются основные механизмы повреждающего действия свободных радикалов при патологии сердечно-сосудистой системы в условиях гипоксии и влияния свинцовой интоксикации, их взаимосвязь с формированием эндотелиальной дисфункции и развитием сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; оксидантный (окислительный) стресс; эндотелиальная дисфункция.

DEVELOPMENT FEATURES OF OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOLOGY OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN CONDITIONS OF HYPOXIA AND INFLUENCE OF LEAD ACETATE

R.Sh. Sushanlo

This article focuses on the basic mechanisms of the damaging effects of free radicals in the pathology of the cardiovascular system in conditions of hypoxia and the influence of lead intoxication, their correlation with the formation of endothelial dysfunction and the development of cardiovascular diseases are observed.

Keywords: cardiovascular diseases; oxidant (oxidative) stress; endothelial dysfunction.

Введение. Среди причин возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний немаловажное значение имеет химический фактор, однако ему не уделяют должного внимания. В частности, токсичные металлы как техногенные химические загрязнители, могут играть важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний как прямо, так и опосредованно влияя на сердце и сосуды. К ним относятся свинец, ртуть, кадмий, мышьяк, цинк, висмут, кобальт, никель, медь, олово, сурьма, ванадий, марганец, хром [1–3]. Несмотря на то, что в последнее время в различных отраслях производства использование свинца существенно сократилось, этот металл продолжает занимать лидирующие позиции среди техногенных химических загрязнителей. Свинец и его соединения характеризуются высокой токсичностью и способностью к кумуляции как в экосистемах, так и в организме человека и животных, чем можно объяснить опасность его воздействия даже в низких дозах. Патогенез свинцовых поражений сердца недостаточно изучен, а на фоне уже имеющих сердечно-сосудистых патологий тем более не рассматривался до конца, что ограничивает возможности корригирующей терапии возникающих нарушений.

Диагностика, лечение и профилактика атеросклероза остаются важнейшей задачей современной

медицины, от решения которой во многом зависит успех борьбы с такими заболеваниями, как инфаркт миокарда, инсульт и другие сердечно-сосудистые осложнения. В механизме развития атеросклероза определенное значение придается факторам окружающей среды, в частности гипоксии [4].

Изучение саногенной гипоксии на механизмы реализации экологически и производственно обусловленного кардио- и вазотоксического действия металлов в условиях саногенности на фоне развития атеросклероза позволяет разработать эффективные лечебно-профилактические мероприятия по предотвращению развития сердечно-сосудистых патологий.

Как известно, атеросклероз с его главным проявлением – коронарной болезнью – является основной причиной смертности населения во всех странах мира [5].

В ряде исследований показано, что коренные жители высокогорья относительно редко болеют атеросклерозом, среди них реже встречаются дислипотеинемии. У горцев наблюдается пониженное содержание в крови атерогенных и более высокое – антиатерогенных липидных фракций, чем у жителей равнины [6]. Все это позволило говорить о саногенном действии обжитого горного климата по отношению к атеросклерозу [6, 7]. По

данным некоторых исследований показано, что климатические условия высокогорья нормализуют показатели липидного обмена. Сообщается о возможности коррекции гиперхолестеринемии у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) путем воздействия высокогорных тренировок – 3200 м [8]. Развитие атеросклероза в горах характеризуется меньшей площадью поражения аорты и венечных сосудов, менее выраженным атероматозом сосудистой стенки. Вместе с тем активируются сниженное при атеросклерозе тканевое дыхание и гликолиз и усиливается разобщение окислительного фосфорилирования в митохондриях печени и мозга. Это свидетельствует о высоких энергетических трактах, обеспечиваемых за счет использования липидов в качестве субстратов и разобщителей, что снижает в организме атерогенных липопротеидов. Метаболизм при гиперпротеинемии в среднегорье характеризуется более высоким, чем в низкогорье, использованием липидов для синтеза адаптивных структур, что снижает их уровень и задерживает развитие атеросклероза [7, 9].

Известно также, что интенсивные стрессовые воздействия могут вызывать гиперхолестеринемия у человека и животных. Такого рода атерогенные сдвиги возникают одновременно с активацией перекисного окисления липидов и депрессией антиоксидантных ферментов печени. Они могут быть предупреждены адаптацией животных к высотной гипоксии.

В последние годы в литературе широко обсуждается вопрос о роли перекисного окисления липидов (ПОЛ) в этиологии и патогенезе атеросклероза и, по некоторым данным, свинцовая интоксикация влияет на активацию процессов ПОЛ в крови и окислительный стресс.

Оксидантный (окислительный) стресс определяется как нарушение обмена веществ и энергии, накопление активных повреждающих агентов (свободных радикалов, прооксидантов, активных форм кислорода (АФК)), инициирующих повреждение клеток и ведущих к развитию различных патологических состояний [9]. В основе оксидантного стресса лежит свободнорадикальное окисление жирных кислот или, так называемое, ПОЛ. В настоящее время доказано, что процесс ПОЛ начинается с реакции инициирования цепи, вследствие чего образуются супероксидный и гидрооксидный радикалы, образование которых вблизи клеточной мембраны приводит к взаимодействию с полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) боковых цепей липидов и формированию свободного радикала углерода в клеточной мембране. В дальнейшем, при реакции с молекулярным кислородом, образуется пероксильный радикал (LOO), который при отсутствии

соответствующего антиоксиданта превращается в гидропероксид (LOOH) с выделением нового углеродного радикала. Начинается цепной свободнорадикальный процесс. Обрыв цепи происходит либо спонтанно, в случае взаимодействия радикалов друг с другом и образованием неактивных продуктов, либо при взаимодействии с Fe^{2+} или антиоксидантами [9, 10]. Причиной оксидантного стресса может быть не только увеличение продукции свободных радикалов, но и/или снижение эффективности антиоксидантных систем организма.

Так, при гипоксии снижение генерации митохондрии супероксид-анион-радикалов служит для клетки показателем нехватки кислорода и необходимости перестройки ее метаболизма [11]. Этот вид адаптации характеризуется усилением антиоксидантной активации (АОА), которая нейтрализует перекиси и радикалы [12].

Основной повреждающий эффект свободных радикалов заключается в разрушении мембран клеток, модификации белков и ДНК. Патологический синтез АФК и последующее снижение концентрации в сосудах оксида азота (NO) – общий патогенетический механизм эндотелиальной дисфункции (ЭД) под влиянием таких сердечно-сосудистых факторов риска, как гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение, метаболический синдром и АГ. Супероксид (производное НАДФ-оксидазы), митохондриальные источники или ксантинооксидаза могут взаимодействовать с азотом, в результате чего формируется чрезмерное количество пероксинитрита, который является реактивной разновидностью азота (ускоряет атеросклеротический процесс, вызывает прямые структурные повреждения и провоцирует дальнейшее производство АФК).

НАДФ-оксидаза является ферментом, при определенных условиях (например, стимуляции ангиотензином II) активность фермента увеличивается в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, что приводит к повышенной сосудистой выработке супероксида – возникает сосудистая дисфункция. Установлено, что имеется взаимосвязь между повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и синтезом супероксида. Так, в некоторых исследованиях [13] у пациентов с коронарным тромбозом была установлена тесная связь между ЭД, клиническими факторами риска и активностью этого фермента. Высокая активность АПФ, сопровождающаяся повышением концентрации ангиотензина II, приводила к стимуляции выработки воспалительными клетками атеросклеротической бляшки не только ангиотензина II, но и супероксида [14].

Открытый в середине 1980-х гг. эндотелиальный релаксирующий фактор, идентифицирован-

ный как NO, имеет мощные антиатеросклеротические свойства. NO, вырабатываемый эндотелиальной клеткой, работает на пару с простаглицлином. Вместе они ингибируют агрегацию тромбоцитов, адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и экспрессию адгезии молекул, что в дальнейшем ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток [15, 16]. Поэтому можно считать, что процесс атеросклероза инициируется в условиях абсолютного или относительного дефицита NO. При некоторых патологических состояниях NO-синтаза также начинает генерировать супероксид-анион-радикал [17]. Период полураспада NO и его биологическая активность определяются супероксидом. Реакция с последним и формирование пероксинитрита могут существенно ограничить вазодилатирующий эффект NO, поскольку пероксинитрит не является вазодилататором. Другие АФК, такие как распавшийся продукт супероксидной перекиси водорода и гипохлорная кислота, не могут рассматриваться как свободные радикалы, однако они имеют выраженную окислительную способность, что также будет способствовать в последующем оксидантному стрессу в сосудистой ткани [17].

Накопление свинца в депо в течение жизни и способность выхода его из депо в определенных условиях (например, вследствие остеопороза, в постменопаузальный период, стрессовых ситуациях и др.) может ускорить формирование метаболического синдрома, развитие АГ, атеросклероза и его осложнений. По данным некоторых экспериментальных исследований [10, 18] установлено, что после воздействия ацетата свинца значительно увеличивалось его содержание в аорте, крови, печени, сердца и почках, что приводило к развитию свинцовой интоксикации у подопытных животных. В субхроническом эксперименте было показано, что свинец способен накапливаться в сосудистой стенке – наблюдалось повышение содержания свинца в аорте в 10 раз по сравнению с контрольным уровнем, что в дальнейшем приводит к развитию вазотоксических эффектов. Интоксикация свинцом приводит к развитию окислительного стресса, увеличению уровня ПОЛ, индукции стресса эндоплазматического ретикулаума и изменениям в функционировании сигнального пути NO [19, 20]. В сосудистой стенке экспонированных свинцом крыс отмечали нарушения продукции и обмена NO. Свинец разнонаправленно влиял на активность конститутивной (сNOS) и индуцибельной (iNOS) изоформ NO-синтазы: повышал активность тех и других изоформ сразу после окончания экспозиции, однако через месяц после прекращения введения свинца в большей степени снижалась активность сNOS, от которой главным образом

зависит регуляция сосудистого тонуса и артериального давления (АД): нарушению эндотелийзависимого расслабления при сохраненной реакции на эндотелий независимые нитровазодилататоры, что свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции.

В патогенезе вазотоксического действия свинца важную роль играет оксидантный стресс, в развитии которого весомое значение может иметь повышенное накопление в организме свободного пула Fe²⁺ вследствие нарушения порфиринового обмена [21, 22]. Этот вопрос заслуживает особого внимания. Свинец блокирует феррохелатазу – фермент, который участвует во включении железа в молекулу протопорфирина, – вместо гема образуется Zn-протопорфирин и свободный пул Fe²⁺. Нарушение синтеза гема, который входит не только в состав гемоглобина, но и других металлопротеинов (NO-синтазы, гуанилатциклазы, каталазы, миелопероксидазы и др.), накопление высокорективного свободного пула Fe²⁺ вносят вклад в изменение системы NO, развитие оксидантного и нитрозильного стресса.

Большое число публикаций, соответствующих принципам доказательной медицины, подтверждает роль повышенного накопления железа в развитии инсулинорезистентности как проявления метаболического синдрома с последующим развитием АГ, атеросклероза и их осложнений [23].

Последние 20 лет были открыты многочисленные функции этой биологически активной ткани, такие как регулирование сосудистого тонуса, модуляция воспаления, усиление или торможение сосудистого роста и агрегации тромбоцитов, коагуляции. На основании некоторых данных можно предложить, что повышенный синтез АФК может играть важную роль в развитии атеросклероза и некоторые вмешательства, направленные на восстановление окислительно-восстановительного статуса в сосудистой среде, могут приостановить или предотвратить сердечно-сосудистые заболевания. Основная тяжесть приспособления организма к условиям гипоксической среды падает на аппарат кровообращения. В связи с этим были выяснены характер компенсаторно-приспособительных возможностей функциональных систем, транспортирующих кислород в условиях высокогорной гипоксии, в сложном комплексе метеорологических факторов окружающей среды и, прежде всего, системы кровообращения. Из вышеизложенного видно, что умеренные высоты обладают саногенным эффектом при атеросклерозе. Полученные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о роли свинца и железа в развитии сердечно-сосудистой патологии. Важное значение

в патогенезе вазо- и кардиотоксического действия этих металлов имеет развитие оксидантного стресса. Нарушение продукции и обмена NO и развитие эндотелиальной дисфункции вследствие возникновения относительного дефицита NO характерно для воздействия свинца.

Таким образом, на сегодняшний день изучены изменения процесса окислительного стресса на фоне сердечно-сосудистых патологий в условиях гипоксии и свинцовой интоксикации по отдельности, а данных по сочетанию этих двух условий на фоне сердечных заболеваний и особенностей развития окислительного стресса нет.

Литература

1. Куллер А.А. Медицинская экология / А.А. Куллер, В.И. Кувакин. СПб.: Наука, 1999. 256 с.
2. Гичев Ю.П. / Загрязнение окружающей среды и человека / Ю.П. Гичев. М.; Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 2002. 230 с.
3. Рахманин Ю.А. Научные основы диагностики донозологических нарушений гомеостаза при хронических химических нагрузках / Ю.А. Рахманин, Н.Н. Литвинов // Гигиена и санитария. 2004. № 5. С. 48–50.
4. Агаджанян Н.А. Горы и резистентность организма / Н.А. Агаджанян, М.М. Миррахимов. М.: Наука, 1970. 181 с.
5. Оганов Р.Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / Р.Г. Оганов // Врач. 2001. № 7. С. 3–7.
6. Айтбаев К.А. Распространенность атерогенных дислипидопротеидемий среди горцев / К.А. Айтбаев, Т.С. Мейманалиев // Кардиология. 1992. № 1. С. 9–11.
7. Яковлев В.М. Адаптивные изменения метаболизма и их роль в задержке развития атеросклероза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.М. Яковлев. М., 1988. 28 с.
8. Миррахимов М.М. О возможности коррекции гиперхолестеринемии высокогорной тренировкой / М.М. Миррахимов, К.А. Айтбаев, Т.М. Мураталиев // Кардиология. 2001. № 7. С. 9–11.
9. Суханова Г.А. Биохимия клетки / Г.А. Суханова, В.Ю. Серебров. Томск, 2000. С. 91–142.
10. Лещинский Л.Д. Обоснование и опыт применения ряда ингибиторов перекисного окисления липидов у больных ишемической болезнью сердца / Л.Д. Лещинский // ТОП-Медицина. 1998. № 4. С. 17–21.
11. Candel N.S. Schumacker P.T. Cellular oxygen sensing by mitochondria: old questions, new insight // J. Appl. Physiol. 2000; 88:1880–1889.
12. Архипенко Ю.В. Повышение резистентности тканей крысы к перекисному окислению липидов при адаптации к нормобарической гипоксии / Ю.В. Архипенко, Е.Н. Ткачук, Т.Г. Сазонтова // Hypoxia. Med. J. 1996. № 2. P. 18.
13. Guzik T.J. et al. Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase: association with endothelial dysfunction and clinical risk factors // Circ. Res. 2000; 86: P. 85–90.
14. Sorescu D. et al. Superoxide production and expression of nox family proteins in human atherosclerosis // Circulation. 2002; 105:1429–1435.
15. Garg U.C., Hassid A. Nitric oxide-degenerating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cell // J. Clin. Invest. 1989; 83:1774–1777.
16. Munzel T. et al. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction // Ann. Med. 2008; 40:180–196.
17. Arnal J.F. et al. Endothelial-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology // Cell. Mol. Life. Sci. 1999; 55:1078–1097.
18. Апіхтіна О.Л. Вазотоксична дія свинцю: ендотеліально дисфункція як наслідок порушень у системі ендогенного оксиду азоту / О.Л. Апіхтіна // Журнал АМН України. 2009. Т. 15. № 2. С. 346–354.
19. Ding Y., Gonick H.C., Vaziri N.D. et al. Lead-induced HTN. III. Increased hydroxyl radical production // Am J. Hypertens. 2001. Vol. 14. № 2. P. 169–173.
20. Shinkai Y., Kaji T. Cellular defense mechanisms against lead toxicity in the vascular system // Biol. Pharm. Bull. 2012. Vol. 35. № 11. P. 1885–1891.
21. Oteiza P.I. Aminolevulinic acid induces iron release from ferritin / P.I. Oteiza, Kleinman, M. Demasi, E.J. Bechara // Arch. Biochem. Biophys. 1995. Vol. 316 (1). P. 607–611.
22. Лубянова И.П. Особенности метаболизма железа при воздействии свинца в условиях производства / И.П. Лубянова, О.М. Михайлик, Р.А. Дудченко и др. // Гигиена труда. 2003. Вып. 34. Т. 2. С. 706–725.
23. Sullivan J.L. Stored Iron and Vascular Reactivity / J.L. Sullivan // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2005. Vol. 25. P. 1532.