

*Е.Н. Воробьева, Д.С. Бубликов, А.В. Молчанов, А.А. Ефремушкина,
Е.А. Шарлаева, А.А. Молчанова*

Современные представления о роли факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в атерогенезе

*E.N. Vorobyeva, D.S. Bublikov, A.V. Molchanov, A.A. Efremushkina,
E.A. Sharlaeva, A.A. Molchanova*

Modern Representations about Role of Cardiovascular Diseases Risk Factors in Atherogenesis

Описана важная биологическая роль реактивных активных форм кислорода, которые конститутивно генерируются в различных клетках здоровых организмов, от одноклеточных до высокоорганизованных, выполняя благодаря высочайшей химической реактивности и весьма короткой продолжительности жизни важную функцию сигнальных внутриклеточных трансдукторов и межклеточных медиаторов для реализации срочной и отсроченной адаптивной перестройки метаболизма в тканях, в том числе в системе кровообращения. В то же время при значительном накоплении в организме таких молекул их медиаторная функция трансформируется в повреждающую, обусловленную окислением и разрушением тканевых липидов, белков и нуклеиновых кислот с развитием патологических повреждений органов и тканей.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, свободно-радикальное окисление, дислипотеинемии.

The paper describes the important biological role of reactive oxygen radicals which are generated in various cells of able-bodied organisms from unicellular up to high-organized organisms. Due to a highest chemical reactivity and rather short lifetime vital function they carries out alarm endocellular messengers and intercellular mediators for realization of the expedited and deferred adaptable rearrangement of a metabolism in tissues, including system of a blood circulation. At the same time at appreciable accumulation of such molecules in an organism their mediator function is transformed into damaging function caused by oxidation and destruction of histic lipids, proteins and nucleic acids with development of pathological damages of organs and tissues.

Key words: cardiovascular diseases, risk factors, free-radical oxidation, dislipoproteinemias.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной смертности в различных странах, в России их показатели составляют в среднем 55% от общей смертности [1, с. 3–11]. Известно, что решающую роль в формировании ишемической болезни сердца (ИБС) играет атеросклероз, как с морфологической точки зрения, так и с функционально-биохимической [2, с. 5–9].

Факторы риска разделяют на поведенческие (диета, гиподинамия, курение, психоэмоциональное напряжение) и биологические (возраст, пол, артериальное давление, липидный и прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз), причем среди них выделяют немодифицируемые и модифицируемые. Основным предрасполагающим звеном развития атеросклероза являются генетически детерминированные и приобретенные нарушения липидного метаболизма в виде дисбаланса плазменной и тканевой концентрации про-

атерогенных и антиатерогенных липидов (свободный и эстерифицированный холестерин, триглицериды, фосфолипиды, сфинголипиды), транспортирующихся в составе липопротеинов (ЛП) разной плотности [3, с. 313–315; 4, с. 2143–2157]. При этом с учетом современных представлений в патогенезе атеросклероза существенную роль играют окисленные модифицированные ЛП, формирующиеся под действием активных форм кислорода [5, с. 408–416; 6, с. 313–315].

Активные формы кислорода необходимы для осуществления физиологических процессов – фагоцитарной активности, циклооксигеназной и липооксигеназной реакций, метаболизма эйкозаноидов [3, с. 248–253; 7, с. 11–17]. На люминальной мембране эндотелиальных клеток имеются специфические механорецепторы сдвига, реагирующие на изменение скорости кровотока, и хеморецепторы для ацетилхолина, брадикинина, ангиотензина, цитокинов и др. [8,

с. 758–761; 9, с. 383–393]. В ответ на соответствующий раздражитель в эндотелиальных клетках активируются ферменты, катализирующие образование оксида азота (эндотелиальная NO-синтаза, eNOS) и супероксида (НАДН/НАДФН-оксидаза, циклооксигеназа, липоксигеназа, цитохром P450-оксидаза) [10, с. 88–94; 11, с. 1141–1148; 12, с. 319–326]. Выделяясь через базальную и люминальную мембраны, активные формы кислорода прямо взаимодействуют с эффекторными клетками интимы и медиа сосудов, а также с клетками крови, чем определяется их регулирующее влияние на тонус гладких мышц и структуру сосудистой стенки, а также на процессы адгезии и агрегации, а отсюда на локальную и системную гемодинамику [13, с. 489–509]. Такое, в частности, происходит при умеренной физической нагрузке, когда в сосудах с преобладанием α -адренэргической иннервации в большей степени активируется продукция супероксида, а в сосудах с холинэргической иннервацией – оксида азота, что в итоге приводит к физиологически целесообразному перераспределению кровотока [14, с. 1258–1263].

В случае же гиперпродукции эндотелием активных форм кислорода, возникающей, в частности, у людей с нарушенной активностью энзимных систем, их генерации или нейтрализации, наблюдается очевидная предрасположенность к системному и локальному вазоспазму, а также к тромбозам, инфаркту миокарда и инсульту [9, с. 383–393]. Согласно современным представлениям образующиеся под влиянием указанных стресс-факторов супероксидный анион и гидропероксид способны выступать в качестве прямых активаторов целого ряда факторов (NF-kB, Rac, Ras-1, MAPK и др.), стимулируя на уровне промоторов соответствующих участков генома синтез антиоксидантных энзимов [9, с. 383–393; 15, с. 551–559]. С другой стороны, перекисная модификация ангиотензин-конвертирующего энзима повышает его активность [15, с. 551–559].

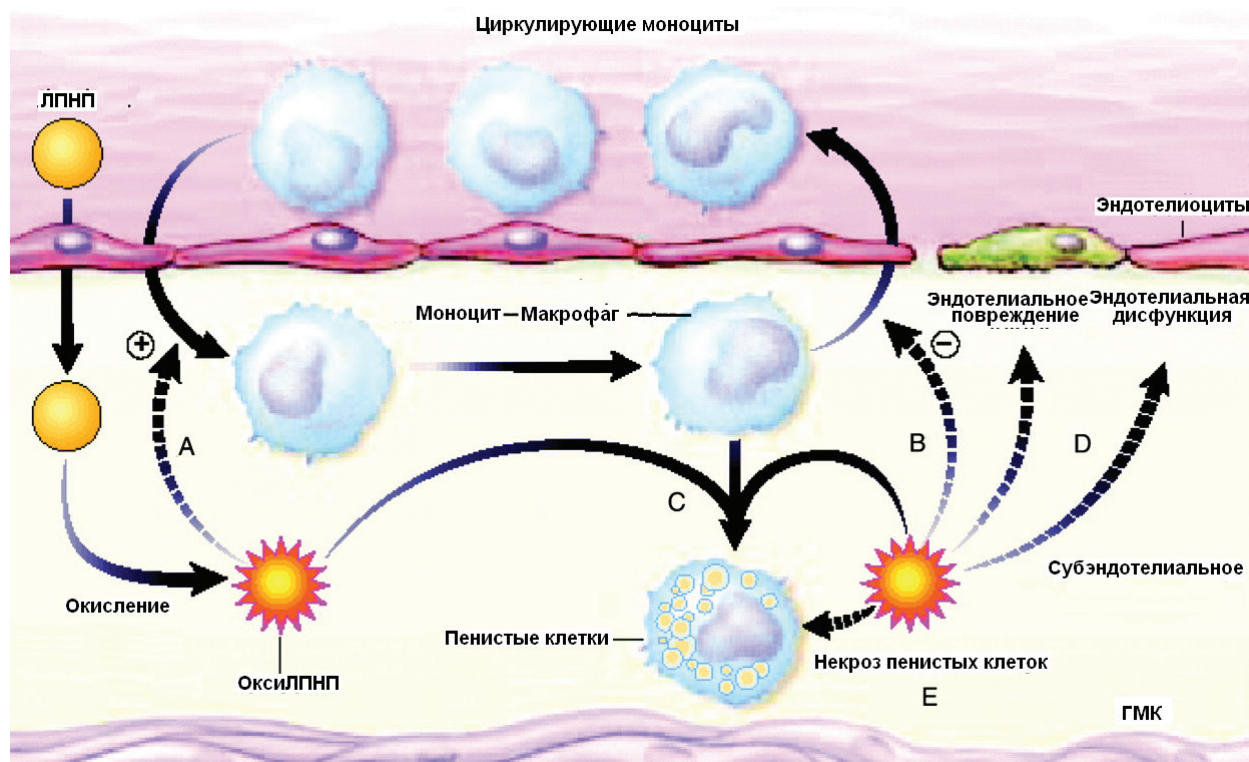
Локальной гиперпродукции клетками эндотелия крупных и средних артерий супероксида придается ключевая роль и в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца [7, с. 11–17]. Оксид азота не только управляет гемодинамикой, но также регулирует агрегацию тромбоцитов, их пристеночную адгезию и пролиферацию гладкомышечных клеток, так как подавляет активность ядерного фактора NF-kB, ответственного за экспрессию провоспалительных адгезивных молекул и хемоаттрактантов [16, с. 520–524; 17, с. 1057–1063]. Кроме того, базальный уровень NO предупреждает избыточный рост и миграцию гладкомышечных клеток [8, с. 758–761; 16, с. 520–524; 17, с. 1057–1063].

Известно, что главным антагонистом оксида азота является нейтрализующий его супероксидный радикал, также продуцируемый эндотелием, в связи с чем гиперпродукция супероксида может приводить к вазоконстрикции [16, с. 520–524]. Супероксид

прямо или через продукт своего взаимодействия с оксидом азота – пероксинитрит (ONOO⁻) способен инициировать процессы свободно-радикального окисления и повреждения биополимеров стенки сосудов, в частности липидов [13, с. 489–509; 18, с. 584–587]. Воздействия ряда агентов на рецепторы эндотелия, а также изменения кровотока, pO_2 индуцируют выделение вазоактивных веществ, играющих важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [10, с. 88–94]. Адгезивные молекулы (VCAM-1 – сосудисто-клеточная адгезивная молекула), хемокины (MCP-1 – моноцит-хемоаттрактантный белок) и цитокины (фактор некроза тканей – TNF- α) привлекают моноциты к эндотелиальным клеткам и способствуют их проникновению в субэндотелиальное пространство [19, с. 319–326].

В инициации атеросклеротического процесса и особенно для его ремитирующего течения ключевая роль принадлежит образованию в плазме и сосудистой интиме окисленных модифицированных ЛП вследствие индуцированной гиперпродукции активных форм кислорода [4, с. 2143–2157; 6, с. 313–315; 20, с. 34–38]. В отличие от нативных, окисленные ЛП, среди которых S. Parthasarathy et al. [4, с. 2143–2157] выделяют пять взаимосвязанных форм, содержат разное количество гидроперекисей жирных кислот и белков, а также продуктов их распада (малонилдальдегид, гексаналь, гидроксинonenаль, лизолецитин, карбонильный радикал и др.), способных инициировать самоподдерживающиеся циклы окислительной трансформации биополимеров сосудистой стенки с конечным распадом и/или образованием неестественных сшивок последних [3, с. 248–253].

Согласно современной схеме патогенеза атеросклероза (см. рисунок) [21, с. 1258–1263] уже минимально окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) могут повышать экспрессию в эндотелиоцитах хемоаттрактантов типа MCP-1 [4, с. 2143–2157], колониестимулирующих факторов типа MCSF (моноцит, макрофагальный колониестимулирующий фактор), а также адгезивных молекул типа X-LAM (лейкоцитарная адгезивная молекула), E-селектина, VCAM-1 и ICAM-1, а в макрофагах – экспрессию скэвенджер-рецепторов типа SRA, SR-BI и CD36 [19, с. 319–326]. Благодаря рецепторам макрофаги связывают и интернализируют окисленные ЛПНП, что ведет к накоплению в них эстерифицированного холестерина и трансформации макрофагов в пенные клетки [22, с. 17]. Именно модифицированные ЛПНП вызывают дифференцировку моноцитов в макрофаги, которые продуцируют цитокины (фактор некроза опухолей – TNF- α и интерлейкин-1 – IL-1), активирующие эндотелиальные клетки. Эндотелиоциты экспрессируют молекулы адгезии моноцитов, приводящие к проникновению в субэндотелиальное пространство при участии MCP-1 [19, с. 319–326].



ЛПНП проникают в субэндотелиальное пространство, где подвергаются окислительной модификации. Окисленные (окси-ЛПНП) ЛПНП (окси-ЛПНП) стимулируют хемотаксис моноцитов (A), предотвращают выход моноцитов (B), индуцируют образование пенистых клеток (C). Окси-ЛПНП вызывают эндотелиальную дисфункцию, повреждение (D), пенистые клетки подвергаются некрозу после аккумуляции окси-ЛПНП (E).

Роль окисленных липопротеидов в патогенезе атеросклероза [9, с. 408–416].

Макрофаги и пенистые клетки секретируют факторы роста, которые приводят к клеточной пролиферации и продукции матрикса, а также металлопротеиназы и вызывают деградацию матрикса. Этому сопутствуют миграция гладкомышечных клеток и пролиферация фибробластов, синтезирующих повышенное количество коллагена матрикса [22, с. 17]. Следует отметить, что патогенетически наиболее значимыми индукторами инициации и персистенции атерогенеза выступают такие факторы риска, как гипертензия и повышение ламинарного кровотока, активирующие через рецепторы сдвига НАДФН-оксидазу эндотелия, табачный дым, некоторые эндотелиотропные микроорганизмы (хламидии, цитомегаловирус, герпес, *Helicobacter pylori*), психическая и физическая травмы [23, с. 440–444].

С учетом сказанного патогенетически важной особенностью атеросклероза является его мультифакторная природа, при которой полигенные наследственные дефекты метаболизма обуславливают предрасположенность организма к развитию частной патологии, а внешние факторы выступают в качестве разрешающих триггеров. Возрастное повышение кардиоваскулярного риска зависит от нарастания дисфункции эндотелия как проявления биологически целесообразного глобального снижения в организме лиганд-

реактивности клеточных мишеней – рецепторов и нейтрализующих ферментов, прежде всего антиоксидантных ферментов, чем регулируется процесс апоптозного старения [4, с. 2143–2157; 16, с. 520–524; 21, с. 1258–1263; 23, с. 440–444]. Патогенетически близок к возрастному половой фактор. Известно, что у женщин репродуктивного возраста распространенность ИБС, АГ, ГХС намного ниже, чем у мужчин. Этот феномен объясняется тем, что эстрогены выступают универсальными модуляторами факторов транскрипции серии адаптивных генов, кодирующих ключевые антиатерогенные звенья патогенеза атеросклероза – eNOS, супероксиддисмутазу (СОД), параоксоназу, аполипопротеин А [18, с. 584–587; 21, с. 1258–1263]. Путем увеличения продукции аполипопротеина А эстрогены повышают концентрацию ЛП высокой плотности, являющихся антиатерогенными. Кроме того, эстрадиол угнетает адгезию моноцитов к клеткам эндотелия вследствие снижения экспрессии VCAM-1, а также ингибирует субэндотелиальную миграцию моноцитов, уменьшая экспрессию MCP-1. Эстрогены активируют фермент – эндотелиальную NOS с последующим повышением продукции эндотелиоцитами оксида азота, а также снижают концентрацию ЛП(a), который позволяет объединить нарушения метаболизма липопротеидов

и гемостаза. Отсюда логичны попытки заместительной эстрогенотерапией снизить нарастающую распространенность ССЗ у женщин при наступлении менопаузы [21, с. 1258–1263].

Относительно курения следует отметить, что сигаретный дым содержит очень высокий уровень свободно-радикальных веществ и ненасыщенных альдегидов (кротональ, акролеин и др.), способных угнетать выработку эндотелием конститутивных вазорелаксантных медиаторов (оксид азота) и экспрессию экстрацеллюлярной СОД, чем объясняется склонность курильщиков к региональному и системному вазоспазму [7, с. 57–74]. Кроме того, реактивные компоненты табачного дыма вызывают окислительную модификацию ЛПНП, причем одновременно угнетается активность параоксоназы, защищающей ЛП от окисления.

По поводу роли характера питания в патогенезе ССЗ можно отметить, что по эпидемиологическим наблюдениям в приморских регионах (Средиземное море, север европейских государств, тихоокеанское побережье) распространенность этих заболеваний намного ниже, чем в континентальных. В ряде работ этот эффект связывают с большим потреблением жителями этих областей растительных продуктов, активным началом которых являются флавоноиды [7, с. 57–74], тогда как в других – с наличием в пищевом рационе морских рыб с высоким содержанием эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [24, с. 167–171].

Другим весьма значимым поведенческим, причем очевидно модифицируемым, фактором риска ССЗ является низкая двигательная активность. Показано, что физические нагрузки вызывают дозозависимую персистирующую активацию клеточных оксидант-генерирующих ферментов и выраженный окислительный стресс и они же существенно повышают при хронических физических нагрузках активность внутриклеточных антиоксидантных ферментов, препятствующих развитию окислительного стресса [14, с. 1258–1263].

Известно, что к ССЗ склонны лица, регулярно испытывающие высокий психоэмоциональный

стресс, который выступает как пусковой механизм кардиоваскулярных событий благодаря локальной и системной активации окислительных процессов [23, с. 440–444]. Считается, что при гиперлипотеинемии (ГЛП) даже умеренный окислительный стресс вызывает неадекватную антиоксидантным возможностям гиперпродукцию разнообразных оксипиридов, повреждающих биополимеры клеток [13, с. 489–509].

К числу наиболее значимых биологических факторов риска ССЗ относятся врожденные или приобретенные отклонения липидного метаболизма в виде дислипидотемий (ДЛП). Генетическими факторами предрасположенности к ДЛП являются полиморфизм и мутации генов апопротеинов апоЕ, апо А-I, апо В-100, а также ферментов липопропротеинлипазы, параоксоназы PON1₁₉₂ и B₁₂-зависимой метионин-синтазы [3, с. 313–315]. Учитывая важную роль окисленных ЛПНП в атерогенезе, предпринимаются попытки нивелировать их образование и влияние профилактическими и лечебными воздействиями.

Таким образом, согласно современным представлениям ключевым моментом в атерогенезе считается локальный и/или системный дисбаланс продукции и нейтрализации активных форм кислорода, чаще всего вследствие врожденно или приобретенно сниженной субстратной индуцибельности антиоксидантных ферментов, что приводит к перекисному окислению ЛП в плазме крови и субэндотелиальной интиме, причем этому феномену особенно благоприятствует предрасполагающая гипер- и/или ДЛП. Перекисная гипотеза атеросклероза позволяет понять известные клиницистам факты отсутствия клинических проявлений атеросклероза у отдельных пациентов с явно выраженными ДЛП и ГЛП, а также отсутствие атерогенных нарушений липидного метаболизма у ряда лиц с клинически яркой манифестацией атеросклероза. Описанные достижения фундаментальных и клинических наук по патогенезу ССЗ открывают новые пути в разработке методов диагностики доклинических стадий этих заболеваний по клинико-лабораторным маркерам.

Библиографический список

1. Щепин О.П., Овчаров В.К., Какорина Е.П. Основные тенденции формирования здоровья населения Российской Федерации в 1998 г. // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 1999. – №6.
2. Чазов Е.И. Проблемы лечения больных ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. – 2000. – №9.
3. Finkel T. Oxygen radicals and signaling // Current Opinion in Cell Biology. – 1998. – Vol. 10.

4. Parthasarathy S., Santanam N., Ramachandran S., Meilhack O. Oxidants and antioxidants in atherogenesis: an appraisal // Journal of Lipid Research. – 1999. – Vol. 40.
5. Diaz M., Frei B., Vita J.A., Keaney J.F. Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337.
6. Gianturco S.H., Bradley W.A. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins // Current Opinion in Lipidology. – 1994. – Vol. 5.

7. Halliwell B. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans // *Free Radic. Res.* – 1996. – Vol. 25.
8. Howarth P.H. Pathogenic mechanisms: a rational basis for treatment // *BMJ.* – 1998. – Vol. 316.
9. Luscher T.F., Noll G., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension // *J. Hypertens.* – 1996. – Vol. 14(5).
10. Daugherty M.O., Rich G.F., Johns R.A. Vascular endothelium // *Current Opinion in Anaesthesiology.* – 1995. – №8.
11. Griendling K.K., Minieri C.A., Ollerenshaw J.D., Alexander R.W. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured smooth muscle cells // *Circulation Res.* – 1994. – Vol. 74.
12. Li H., Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease // *J. Pathol.* – 2000. – Vol. 190.
13. Cooke J.P., Dzau V.J. Nitric oxide synthase: Role in the Genesis of Vascular Disease // *Ann. Rev. Med.* – 1997. – Vol. 48.
14. Ortenblad N., Madsen K., Djurhuus M.S. Antioxidant status and lipid peroxidation after short-term maximal exercise in trained and untrained humans // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 272(4).
15. Lavreni A., Salobir B.G., Keber I. et al. Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the polymetabolic syndrome // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* – 2000. – Vol. 20.
16. Capaldo B., Guardasole V., Pardo F. et al. Abnormal vascular reactivity in growth hormone deficiency // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103.
17. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103.
18. Beckman J.S., Carson M., Smith C.D., Koppenol W.H. SLS, SOD and peroxynitrite // *Nature.* – 1993. – Vol. 364.
19. Nathan C.F. Secretory products of macrophages // *J. Clin. Invest.* – 1987. – Vol. 79.
20. Givertz M.M., Colucci W.S. New targets for heart-failure therapy: endothelin, in-inflammatory cytokines and oxidative stress // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352(1).
21. Nathan C.F., Ortenblad N., Madsen K., Djurhuus M.S. Antioxidant status and lipid peroxidation after short-term maximal exercise in trained and untrained humans // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 272(4).
22. Ross R. Cell biology of atherosclerosis // *Annu. Rev. Physiol.* – 1995. – Vol. 57.
23. Blumenthal J.A., O'Connor C., Hinderliter A., Fath K., Hegde S.B. Psycho-social factors and coronary disease. A national multicenter clinical trial (ENRICHED) with a North Carolina focus // *N. C. Med. J.* – 1997. – Vol. 58.
24. Kasim-Karakas S.E. Impact of n-3 fatty acids on lipoprotein metabolism // *Current Opinion in Lipidology.* – 1995. – Vol. 6.