

© А.А. Трохимович, М.М. Кишко, Я.І. Сливка, О.Т. Ганич, 2011

УДК 616.12 – 009.72:612.015.6

А.А. ТРОХИМОВИЧ, М.М. КИШКО, Я.І. СЛИВКА, О.Т. ГАНИЧ
 Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра факультетської терапії, Ужгород

ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНЕ ОКИСЛЕННЯ І АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА В СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ ПАТОЛОГІЇ

У статті висвітлено існуючий на сьогоднішній день клінічний досвід і результати експериментальних досліджень, які свідчать про важливу роль оксидативного стресу у формуванні і прогресуванні серцево-судинної патології, необхідності його ранньої, планомірної і комплексної антиоксидантної корекції.

Ключові слова: антиоксиданти, оксидативний стрес, серцево-судинна патологія, перекисне окислення ліпідів, вільнорадикальні процеси

В основі метаболічних процесів людини лежать окислювально-відновні реакції. Серед них особливу роль відіграють вільнорадикальні реакції, при яких в результаті метаболічних процесів утворюються перекисні сполуки. Ініціаторами утворення таких сполук зазвичай являються вільні радикали-молекули чи фрагменти молекул, які мають в одному із атомів кисню неспарений електрон. Активні форми кисню частіше всього представлені супероксидним (O_2^\bullet) і гідрооксипероксидним (HO_2^\bullet) радикалами. Вказані радикали вступають у взаємодію між собою з утворенням перекису водню або можуть безпосередньо окислювати органічні молекули (жирних кислот, ділянки білкових комплексів) з утворенням вільнорадикальних фрагментів таких молекул чи перекисних сполук.

Одним із основних субстратів для вільнорадикальних реакцій є ліпіди, в першу чергу молекули поліненасичених жирних кислот, ліпідні компоненти ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності. В результаті окислення жирних кислот утворюються гідроперекиси (дієнові кон'югати), які в послідовному метаболізуються у вторинні – малоновий діальдегід і третинні продукти перекисного окислення ліпідів – шиффові основи [8].

Процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) протікають у всіх клітинах, однак найбільш потужним генератором вільних радикалів є лейкоцити і тромбоцити, а також гепатоцити [12].

Фізіологічна роль вільних радикалів достатньо велика. Більша частина вільних радикалів генерується фагоцитами, Т-лімфоцитами при запальних реакціях і виконують захисну роль, лізуючи патогенні мікроорганізми, мутуючі (ракові) клітини [2,3].

Вільнорадикальні процеси (ВРП) лежать в основі синтезу циклічних і аліфатичних гідроперексидів, що служать інтермедіаторами ферментативного синтезу простагландинів і лейкотрієнів. Дуже важливу фізіологічну роль виконує генеруючий в ендотелії судин оксид азоту NO (ендотелій-залежний релаксуючий фактор), забезпечуючий розслаблення гладкої мускулатури судинної стінки і регулюючий рівень артеріального тиску, корона-

рний і органний кровообіг, а також попереджуючий агрегацію тромбоцитів [7].

Самі по собі вільні радикали, перекиси вкрай токсичні. Вони окислюють фосфоліпіди і білки клітинних мембран, порушуючи їх цілісність, інактивують клітинні і мембранні ферменти.

На протипагу вільнорадикальним процесам в організмі існує антиоксидантна система (АОС), представлена в першу чергу системою антиоксидантних ферментів: супероксиддимуताзою, яка зв'язує активні форми кисню з утворенням перекису водню; каталазою, яка деструктує перекиси в ліпідні гідроперексиди; глутатіонпероксидазою, що редує ліпідні гідроперексиди за рахунок окислення глутатіона; глутатіонредуктазою, яка відновлює глутатіон шляхом окислення НАДФН, останній відновлюється через цитохромний ланцюг і систему природних антиоксидантів (АО) – альфа-токоферол, аскорбінова кислота, флавоноїди [14].

Таким чином, про- і антиоксидантна системи знаходяться у стані динамічної рівноваги, що підтримується певною організацією плазмових і клітинних ліпідів, динамічною системою обміну мембранних фосфоліпідів і холестерину, що визначають ліпідний рівень окислюваності клітинних мембран.

Черезмірна активація вільнорадикальних процесів (ВРП) тягне за собою цілий каскад негативних реакцій і патологічних процесів, які лежать в основі ряду захворювань. До найбільш вивчених на сьогоднішній день вільнорадикальних патологій відносяться атеросклероз, ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія, в розвитку яких велике значення набуває неконтрольована генерація пероксидів. Вихідна активація ВРП при атеросклерозі обумовлена зниженням активності антиоксидантних ферментів і дефіцитом природних антиоксидантів, а також наявністю дисліпідемії, при якій атерогенні ліпіди, що містяться у високій концентрації в крові, служать легким субстратом для перекисного окислення.

При стенокардії активація перекисних процесів зумовлена частими ангінальними приступами, які

визивають гіперкатехоламінемію, стимулюючи ліполіз, в результаті якого збільшується вміст вільних жирних кислот, які є доступним субстратом для окислення. При гіпоксії (ішемії) міокарда окислювальні процеси в мітохондріях кардіоцитів порушуються, в результаті чого накопичуються проміжні метаболіти цикла Кребса, які дуже легко піддаються відновленню з утворенням вільних радикалів і перекисних сполук, пригнічуючи систему антиоксидантного захисту. В кінці кінців складається парадоксальна ситуація – зменшення кисню в клітині приводить до збільшення кисневих радикалів [17]. Реперфузія міокарда, яка розвивається після кожного епізоду транзиторної ішемії, також супроводжується значною активацією (в сотні раз) вільнорадикальних процесів і викидом ліпопероксидів у кровоток. Виражена активація процесів вільно радикального окислення (ВРО) і слідуюча за ним реакція тканин і систем організму отримали назву оксидативного стресу.

Велика роль ВРО в патогенезі нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда. Локальна активація ВРО в зоні ішемії і накопичення продуктів деградації вільних радикалів стимулюють згортваність крові, збільшують її в'язкість, посилюють агрегацію і адгезію формених елементів крові. Висока концентрація пероксидів прискорює дегенерацію NO з утворенням пероксинітриа – вкрай цитотоксичної сполуки. Прискорений розпад ендотеліального NO стимулює ангіоспазм, а окислення екзогенного NO, що утворюється в результаті метаболізму нітропрепаратів, зменшує їх терапевтичну ефективність для хворих. Крім того, вільні радикали модифікують ендотеліальні NO-рецептори, зменшуючи їх чутливість, а також мають безпосередню пошкоджуючу дію на кардіоцити. Вказані процеси поглиблюють ішемію, мають аритмогенний ефект, сприяють поширенню зони некрозу і пошкодження [7].

Активация вільнорадикальних процесів при артеріальній гіпертензії веде до зменшення синтезу ендогенного NO, зв'язує NO при реакції ліпідними радикалами, тим самим знижує ендотелій-залежну вазодилатацію, зменшує ефективність багатьох класів гіпотензивних препаратів, так як вони реалізують свою фармакологічну активність через систему ендогенного NO.

Як показали клініко-експериментальні дослідження, проведені за останні 15 років у цій області, корекція прооксидантних порушень в проантиоксидантній системі при атеросклерозі, різних формах ІХС, артеріальній гіпертензії значно покращує клінічне протікання цих захворювань.

Основною групою препаратів, здатною протистояти оксидативному стресу, являються антиоксиданти (АО), які інактивують вільні радикали і перешкоджають їх утворенню, приймають участь у відновленні АО, або препарати, які мають опосередковану антиоксидантну активність. Останні безпосередньо не являються антиоксидантами, але

здатні або активізувати АО, або підвищувати ефективність природних антиоксидантів, або перешкоджають окисленню потенційних субстратів [6].

Як уже було вказано, система антиоксидантного захисту включає цілий комплекс ферментативних систем і природних сполук, що дозволяють утилізувати вільні радикали, попередивши їх негативний вплив на організм. Однак терапевтичне використання таких сполук на практиці для лікування пацієнтів в багатьох випадках нереальне або по причині їх нестійкості, або із-за того, що вони не всмоктуються в організмі. Крім того, деякі антиоксиданти ідеально ефективні в біохімічному плані як інактиватори пероксидів в експериментах *in vitro*, але при парентеральному або пероральному вживанні визивають виражені побічні ефекти, що робить неможливим їх використання в клінічній практиці [10].

Недостатня популярність антиоксидантів і відсутність традицій їх широкого використання в практичній медицині зумовлені рядом причин: недостатньою вивченістю цього питання, важкістю адекватної оцінки стану параметрів перекисного окислення в організмі, відсутністю ефективних медикаментозних препаратів, володіючих антиоксидантною активністю і здатних швидко зменшувати наслідки оксидативного стресу.

Нажаль, на сьогоднішній день не існує загально прийнятої класифікації антиоксидантних препаратів. Як правило, АО-ти розділяють на природні і синтетичні. До природних АО-ів відносяться альфа-токоферол (вітамін Е), бета-каротин. Їх використання зменшує ризик розвитку і прогресування атеросклерозу, дещо знижує високий рівень ліпопероксидів у крові хворих хронічними формами ІХС, артеріальної гіпертензії [9]. Однак для досягнення ефекту їх прийом має бути достатньо тривалим (місяці), у зв'язку з чим краще їх використовувати в якості профілактичних препаратів.

Певними антиоксидантними властивостями володіє аскорбінова кислота. Вона здатна відновлювати окислені альфа-токоферольні радикали, повертаючи альфа-токоферолу його антиоксидантні властивості, а також безпосередньо зв'язувати супероксидіони і активні радикали. Однак її антиоксидантна активність невелика і проявляється тільки в малих концентраціях. У високих концентраціях вона виступає як прооксидант.

В останні роки досить активно стали використовуватися в якості харчових добавок або в складі вітамінних комплексів іони металів з перемінною валентністю (селен, марганець, мідь, цинк), які входять в склад активних центрів ряду природних антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутаза) і тому здатні суттєво збільшувати їх активність [1, 15]. Особливе значення використання таких препаратів набуває в географічних зонах з низьким вмістом вказаних елементів у воді і продуктах.

До інших природних антиоксидантних сполук відносяться флавоноїди, велика кількість яких у виноградних кісточках, ягодах чорниці, листях гінкго білоби, сухому червоному вині. Флавоноїди гальмують вільнорадикальні процеси на рівні ініціації, взаємодіючи з активними радикалами. Однак переконливих даних про домінуючу антиоксидантну активність флавоноїдів *in vivo* поки що не отримано.

Певну антиоксидантну активність мають SH-вмісні амінокислоти (цистеїн, цистин, метіонін). Однак терапевтичне використання сполук, вміщуючих SH-групи (глутатіон, тіолова кислота, N-ацетилцистеїн), обмежується із-за невисокої їх проникливості через цитоплазматичні мембрани, де вони можуть бути захисниками від внутрішньоклітинного оксидативного стресу, а також із-за здатності активувати перекисні реакції у позаклітинному середовищі.

Помірною антиоксидантною активністю володіють жіночі статеві гормони (естрадіол, естрагон, естріол), чим і обумовлена нерозповсюдженість атеросклерозу у жінок репродуктивного віку. Описана опосередкована антиоксидантна активність у мелатоніна. Однак клінічне використання гормональних препаратів в якості антиоксидантів є досить проблематичним.

В останнє десятиліття ідуть спроби клінічного використання коензиму Q (убихінону) – одного із самих розповсюджених сполук в клітинах бактерій і тварин, схожого по хімічній структурі з альфатокоферолом. Однак можливості, якими володіє коензим Q і доцільність його використання служать на теперішній час предметом вивчення [1, 10].

Певною опосередкованою активністю володіють деякі гіпохолестеринемічні препарати – статини (сімвастатин), протиішемічний препарат триметазидин, деякі інгібітори АПФ, а також бета-адреноблокатори (небіволол). Механізм дії останніх обумовлений обмеженням катехоламініемії, зниженням інтенсивності ліполіза і зменшенням вмісту в крові легко окислюваних вільних жирних кислот. Однак позитивні антиоксидантні ефекти вказаних препаратів є другорядними, порівняно з іншими антиоксидантами.

Пробукол тривалий час рахувався перспективним антиоксидантним препаратом, однак відсутність ін'єкційної форми, пізній розвиток антиоксидантного ефекту (місяці), наявність ускладнень (подовження інтервалу QT) не дозволили використовувати цей препарат достатньо широко.

Слід також пам'ятати, що позитивна фармакодинаміка кардіопротективних і антиішемічних лікарських препаратів (триметазидин, мілдронат) тільки в деякій мірі пов'язана з пригніченням в ішемізованих тканинах вільнорадикальних процесів. Все-ж основною точкою прикладання цих препаратів є оптимізація клітинного енергетичного

обміну, зменшення потреби ішемізованої тканини в кисні [13].

Великий інтерес в клінічному плані являють собою синтетичні антиоксиданти або препарати, які володіють антиоксидантною активністю. Найбільшою ефективністю, відсутністю токсичності і мінімальними побічними ефектами характеризуються похідні 3-оксипіридина-емоксипін – мексикор. Емоксипін є одним із перших синтетичних антиоксидантних препаратів, що ввійшов у широку клінічну практику. Досвід використання розчинного емоксипіну у хворих з гострим інфарктом міокарду на фоні традиційної терапії показав, що препарат суттєво покращував клінічне протікання хвороби, знижував частоту фатальних ускладнень, збільшував виживання хворих в гострий і підгострий період інфаркту [16].

Мексикор, схожий з емоксипіном по механізмам дії, володіє значно більшою антиоксидантною активністю, випускається в дозволеній до клінічного використання капсульованій та водорозчинній ін'єкційній формі для парентерального введення. Це дозволяє використовувати препарат в любых фазах інфаркту і при нестабільній стенокардії. Як показали експериментальні дослідження на ізольованих сегментах артерій собак, мексикор суттєво посилював вазодилатуючі ефекти нітроглицерину, а при експериментальній моделі окклюзійного інфаркту міокарду у собак підвищував об'ємну швидкість коронарного кровотоку, зберігаючи позитивну дію на його фазову структуру [11].

Клінічні дослідження підтверджують здатність мексикора збільшувати антиангінальну ефективність пролонгованих нітратів у хворих стабільною стенокардією II – III функціонального класу.

Відкрите рандомізоване дослідження ін'єкційної форми мексикора у хворих з гострим інфарктом міокарду показало, що препарат суттєво прискорював, порівняно з контролем, відновлення діастолічної функції лівого шлуночка, покращував сегментарну скоротливість лівого шлуночка, прискорюючи перехід окремих сегментів міокарду лівого шлуночка в периінфарктній зоні із стану акінезу в гіпокінез, гіпокінеза – в нормокінез [4]. Мексикор зменшував частоту і тривалість епізодів шлуночкових аритмій в гострий період інфаркту міокарду, а також суттєво прискорював нормалізацію вмісту ліпопероксидів у крові. Використання мексикора покращувало клінічне протікання інфаркту, знижувало частоту пролонгованого і рецидивуючого протікання хвороби, достовірно зменшувало госпітальну та віддалену летальність.

Клінічне використання мексикора в комплексній терапії артеріальної гіпертензії з кризовим протіканням дозволяє скоротити термін стабілізації тиску, зменшити частоту рецидивів кризів на постгоспітальному етапі, підвищити ефективність гіпотензивної терапії.

Перевага мексикора, як препарату вибору при лікуванні гострої серцево-судинної патології, поряд з високою ефективністю, обумовлена наявністю парентеральної форми препарату, використання якої дозволяє швидко досягти терапевтичної концентрації і отримати клінічний ефект.

Отже, підсумовуючи, необхідно підкреслити, що наявність багатоступеневої антиоксидантної системи захисту від вільнорадикального окислення зумовлює складність причинно-наслідкових відносин серед про- та антиоксидантами і направлена на встановлення балансу між ними, і збереження оптимального метаболічного балансу клі-

тини. Знання механізмів захисної дії антиоксидантних систем захисту організму на різні ланки патологічного процесу дає можливість цілеспрямованого пошуку, скринінгу, розробки та впровадження максимально ефективних фармакологічних препаратів з антиоксидантною та цитопротекторною дією.

Таким чином, існуючий на сьогоднішній день клінічний досвід і результати експериментальних досліджень свідчать про важливу роль оксидативного стресу у формуванні і прогресуванні серцево-судинної патології, необхідності його ранньої, планомірної і комплексної антиоксидантної корекції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Беленічев І.Ф., Коваленко С.І., Дунаєв В.В., Антиоксиданти: сучасне уявлення, перспективи створення / І.Ф. Беленічев, С.І. Коваленко, В.В. Дунаєв // Ліки. — 2006. — № 1. — С. 35—40.
2. Біленко М.В. Ішемічні і реперфузійні пошкодження органів / М.В. Біленко — М.: Медицина, 2007. — 311 с.
3. Владиміров Ю.А. Вільні радикали і антиоксиданти / Ю.А. Владиміров // Вісн. російськ. академії мед. наук. — 2003. — № 4 — С. 42.
4. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательства с недоказанным клиническим эффектом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты / Н.А. Грацианский // Кардиол. — 2008. — № 6 . — С. 5—7.
5. Губський Ю.І. Антиоксиданти: сучасне уявлення, перспективи створення / Ю.І. Губський, Н.Н. Юршенко, Г.С. Шапова // Укр.біохім.журн. — 2003. — № 3. — С. 112—128.
6. Губський Ю.І. Вплив перекисного окислення на структуру сироваткових ліпопротеїдів / Ю.І. Губський, Н.М. Юршенко // Одеський медичн. журн. — 2006. — № 5. — С. 67—73.
7. Губський Ю.І. Перекисно-антиоксидантний механізм регуляції активності хроматину / Ю.І. Губський, Є.Л. Левицький // Журн. АМН України. — 2006. — Т. 4, № 2. — С. 272—280.
8. Зенков М.К. Окислювальний стрес / М.К. Зенков, В.З. Ланкін, Є.Б. Меншикова — М.: Наука, 2001. — 342 с.
9. Іванов І.І. Механізми захисної дії токоферолів у біологічних мембранах і деякі споріднені питання / І.І. Іванов — В кн.: Біомембрани. — Рига, 2001. — 481 с.
10. Коган А.Х. Кислородные свободнорадикальные процессы в патогенезе ишемической болезни сердца и перспективы применения антиоксиданта Q10 (убихинона) для их коррекции / А.Х. Коган, А.Л. Сыркин, С.В. Дриницина // Кардиол. — 2001. — № 10. — С. 60—62.
11. Кудрин А.Н. Свободнорадикальное окисление липидов в патогенезе инфаркта миокарда и лечебно-профилактическая роль антиоксиданта – мексикора / А.Н. Кудрин, А.Х. Коган, В.В. Королев // Кардиол. 2007. — № 3. — С. 115—118.
12. Ланкін В.З. Вільнорадикальні процеси в нормі і при патологічних станах / В.З. Ланкін, А.К. Тихазе, Ю.М. Беленков — М.: Наука, 2001. — 78 с.
13. Моисеев В.С. Влияние триметазида на апоптоз и иммунологический фенотип у больных с острым инфарктом миокарда и застойной сердечной недостаточностью / В.С. Моисеев, А.Ю. Барышников, С.Н. Терещенко // Кардиол. — 2004. — № 5. — С. 30—33.
14. Перекисне окислення ліпідів в нормі і патогенезі різних захворювань: Зб. наук. праць // Під ред. М.І. Агаджаква. — Єреван: Айастан, 2008. — 230 с.
15. Петрович Ю.А. Селеноензими та інші селенопротеїни, їх біологічне значення / Ю.А. Петрович, Р.П. Подорожна // Успіхи сучасн. біол. — 2003. — № 2. — С. 127—132.
16. Терехина Н.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система. Теория, клиническое применение, методы / Н.А. Терехина, Ю.А. Петрович. — Пермь. — 2008. — С. 147.
17. Хромова Н.В. Внутрішньоклітинний окислювальний стрес і апоптоз / Н.В. Хромова // В зб.: Ліпіди, структура, біосинтез, перетворення і функції. — М.: Наука, 2007. — С.155—168.

A.A. TROKHMOVYCH, M.M. KYSHKO, YA.I. SLIVKA, O.T. HANYCH

Uzhgorod National University, Faculty of Medicinae, Department of Therapy, Uzhgorod

FREE-RADICAL PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM OF CARDIOVASCULAR PATNOLOGY

Existent clinical for today experience and results of experimental researches testify to the important role of oxidation stress in forming and progress of cardiovascular pathology, necessity of him, early systematic and complex antioxidant correction.

Key words: antioxidants, oxidation stress, cardiovascular pathology, lipid peroxidation, free-radical process

Стаття надійшла до редакції: 2.05.2011 р.