

ОБЗОРЫ

СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

© 2010 Е.Н. Воробьева*, Г.И. Симонова, Р.И. Воробьев, И.Ж. Лещенко

*ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава,
Алтайская лаборатория эпидемиологии, прогнозирования и профилактики
неинфекционных заболеваний НИИ терапии СО РАМН, Барнаул*

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, жизненно важную функцию сигнальных внутриклеточных трансдукторов и межклеточных медиаторов для реализации срочной и отсроченной адаптивной перестройки метаболизма в тканях, в том числе в системе кровообращения. Показано, что 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. Эта концепция согласуется с многочисленными клиническими сведениями, что у больных эссенциальной гипертонией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда тканевой и плазменный уровень активных форм кислорода и продуктов окислительного повреждения клеточных биополимеров во много раз выше величин, наблюдаемых у здоровых людей даже в период экстремальных ситуаций, причем патогенетически значимыми в данном случае выступает локальная и/или системная гиперпродукция супероксидного и гидроксильного радикалов, гидропероксида, оксида азота, пероксинитрита и других активных форм кислорода.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, свободнорадикальное окисление, дислиппротеинемии.

Болезни системы кровообращения являются главной причиной смертности в различных странах. В России ее показатели составляют в среднем 55 % от общей смертности, при этом в 90 % случаев причиной являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт [1]. Известно, что как с морфологической, так и с патогенетической точки зрения решающую роль в формировании ИБС играет атеросклероз [2].

В последние десятилетия после фундаментальных открытий в области патогенеза болезней системы кровообращения появилась возможность определять наличие у различных субъектов и даже популяций уровня предрасположенности к заболеваниям кровообращения по факторам риска, а при наличии таковых – обострений болезни и появления осложнений [3]. Особый интерес с этих позиций вызывают последние изменения в представлениях о патогенезе одной из наиболее распространенных патологий сосудистой стенки – атеросклероза. Главным и прак-

тически важным итогом последних открытий в области патогенеза заболеваний, обусловленных атеросклерозом, является разработка концепции о факторах риска, которые в настоящее время разделяют на поведенческие (диета, гиподинамия, курение, психосоциальное напряжение) и биологические (возраст, пол, артериальное давление, липидный и прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз), причем среди них выделяют, хотя и не бесспорно, немодифицируемые и модифицируемые [4]. После многочисленных экспериментальных и клинических исследований формируется мнение, что основным предрасполагающим звеном развития атеросклероза является генетически детерминированные и приобретенные нарушения липидного метаболизма, в частности дисбаланса в плазменных и тканевых проатерогенных и антиатерогенных липидах (свободный и эстерифицированный холестерин, триглицериды, фосфолипиды, сфинголипиды), транспортирующихся в составе липопротеидов разной плотности [5, 6]. При этом с учетом современных представлений в патогене-

* E-mail: elenavorobyova@yandex.ru

незе атеросклероза существенную роль играют окисленные модифицированные липопротеины, формирующиеся под действием активных форм кислорода [5, 7, 8].

Относительно стройная картина представления роли активных форм кислорода в физиологии и патофизиологии метаболизма стала вырисовываться лишь после открытия, что главным местом генерации и секреции этих сигнальных молекул в сосудах являются клетки эндотелия, пограничное расположение которых обуславливает их «аффлекторную» функцию и ключевую роль в осуществлении регуляции сосудистого тонуса и реологии крови [9]. Активные формы кислорода необходимы для осуществления физиологических процессов – фагоцитарной активности, циклооксигеназной и липоксигеназной реакций, метаболизма эйкозаноидов [7]. На люминальной мембране эндотелиальных клеток имеются специфические механорецепторы сдвига, реагирующие на изменение скорости кровотока, и хеморецепторы для ацетилхолина, брадикинина, ангиотензина, цитокинов и др. [10, 11]. 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) [12–14]. Выделяясь через базальную и люминальную мембраны, активные формы кислорода взаимодействуют с эффекторными клетками интимы и меди 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 клеток на локальную и системную гемодинамику [15]. Подобное, 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 [16].

В случаях гиперпродукции эндотелием активных форм кислорода, возникающей, в частности, у людей с нарушенной активностью энзимных систем их генерации или нейтрализации, создается предрасположенность к системному и локальному вазоспазму, а также к тромбозам, инфаркту миокарда, инсульту [11]. Согласно современным представлениям, образующиеся под влиянием указанных стресс-факторов супероксидный анион и гидропероксид способны выступать в качестве прямых активаторов целого ряда факторов (NF- κ B, Rac, Ras-1,

MAPK и др.), стимулируя на уровне промоторов соответствующих участков генома синтез антиоксидантных энзимов [11, 17]. С другой стороны, перекисная модификация ангиотензинконвертирующего энзима повышает его активность [17].

Локальной гиперпродукции клетками эндотелия крупных и средних артерий супероксида придается ключевая роль и в патогенезе атеросклероза, и ишемической болезни сердца [9, 18]. 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- κ B, ответственного за экспрессию провоспалительных адгезивных молекул и хемоаттрактантов [19, 20]. Кроме того, базальный уровень NO предупреждает избыточный рост и миграцию гладкомышечных клеток [10, 19, 20, 21].

Известно, что главным антагонистом оксида азота является нейтрализующий его супероксидный радикал, также продуцируемый эндотелием, в связи с чем гиперпродукция супероксида может приводить к вазоконстрикции [19]. Избыточная продукция супероксида, его накопление в тканях сосудов и преобладание над антиоксидантами создают состояние окислительного стресса, запускающего или усиливающего многие реакции атерогенеза. Супероксид прямо или через продукт своего взаимодействия с оксидом азота – пероксинитрит (ONOO⁻), способен инициировать процессы свободнорадикального окисления и повреждения биополимеров стенки сосудов, в частности липидов [15, 22]. Если непосредственная роль радикала супероксида в окислении липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) не считается очевидной, то бесспорен эффект пероксинитрита способствовать избыточной продукции окисленных ЛПНП, а также возможности превращения в кислоту HONO₂, образующую радикал гидроксила (OH[•]) и NO₂.

Кроме воздействия ряда агентов на рецепторы эндотелия изменения кровотока и рO₂ индуцируют выделение вазоактивных веществ, играющих важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [12] (табл. 1).

Адгезивные молекулы (VCAM-1 – сосудисто-клеточная адгезивная молекула), хемокины (MCP-1 – моноцит-хемоаттрактантный белок) и цитокины (фактор некроза тканей – TNF) привлекают моноциты к эндотелиальным клеткам и способствуют их проникновению в субэндотелиальное пространство [23].

В инициации атеросклеротического процесса и, особенно, для его ремитирующего течения ключевая роль принадлежит образованию

Продуцируемые эндотелием вещества

Вазодилаторы				
NO (EDRF)	Фактор гиперполяризации		Простациклин	
Вазоконстрикторы				
Эндотелин	Ангиотензин II		Тромбоксан А ₂	
Молекулы клеточной адгезии				
VCAM-1 – сосудисто-клеточная адгезивная молекула		ICAM-1 – внутриклеточная адгезивная молекула		Е-селектин
Хемокины				
MCP-1 моноцит-хемоаттрактантный белок			Интерлейкин-8	
Ковгулянты/фибринолитики				
Фактор фон Виллебранда		Тканевой активатор плазминогена		Ингибитор активатора плазминогена
Факторы роста				
Эндотелиальный фактор роста	Тромбоцитарный фактор роста	Гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста	Трансформирующий фактор роста	М-CSF-моноцит, макрофагальный колониестимулирующий фактор

в плазме и сосудистой интимае окисленных модифицированных липопротеинов вследствие индуцированной гиперпродукции активных форм кислорода [5, 6, 24]. В отличие от нативных, окисленные липопротеины, среди которых S. Parthasarathy et al. [6] выделяют пять взаимосвязанных форм (рис. 1), содержат различное количество гидроперекисей жирных кислот и белков, а также продуктов их распада (малонилдальдегид, гексаналь, гидроксиноненаль, лизолецитин, карбонильный радикал и др.), способных инициировать самоподдерживающиеся циклы окислительной трансформации биополимеров сосудистой стенки с конечным распадом и/или образованием неестественных сшивок последних [7, 18].

Согласно современной схеме патогенеза атеросклероза [25] (рис. 2), уже минимально окисленные ЛПНП могут повышать экспрессию в эндотелиоцитах хемоаттрактантов типа MCP-1 [6], колониестимулирующих факторов типа MCSF (моноцит, макрофагальный колониестимулирующий фактор), а также адгезивных молекул типа X-LAM (лейкоцитарная адгезивная молекула), Е-селектина, VCAM-1 и ICAM-1, а в макрофагах – экспрессию скэвенджер-рецепторов типа SRA, SR-BI и CD36 [23, 26, 27]. Благодаря рецепторам макрофаги связывают и интернализируют окисленные ЛПНП, что ведет к накоплению в них эстерифицированного холестерина и трансформации макрофагов в пенистые клетки [3, 28].

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 [23].

Макрофаги и пенистые клетки секретируют факторы роста, которые приводят к клеточной пролиферации и продукции матрикса, а также металлопротеиназы, вызывающие деградацию матрикса [3]. Этому сопутствуют миграция гладкомышечных клеток и пролиферация фибробластов, синтезирующих повышенное количество коллагена матрикса [3]. По-видимому, это способствует перманентному прогрессированию атеросклеротического процесса.

Очевидно, что первичной мишенью перекисно-модифицированных липопротеинов является сосудистый эндотелий, дисфункция которого приводит к цепной реакции в субэндотелиальной интимае с хемотаксисом, адгезией и инфильтрацией моноцитов, а затем и гранулоцитов, а также к адгезии и активации тромбоцитов, агрегация которых вызывает образование микротромбов и высвобождение медиаторов тромбоцитарных гранул. Следует отметить, что патогенетически наиболее значимыми индукторами инициации и персистенции атерогенеза выступают такие стресс-факторы (факторы риска), как гипертензия и повышение ламинарно-

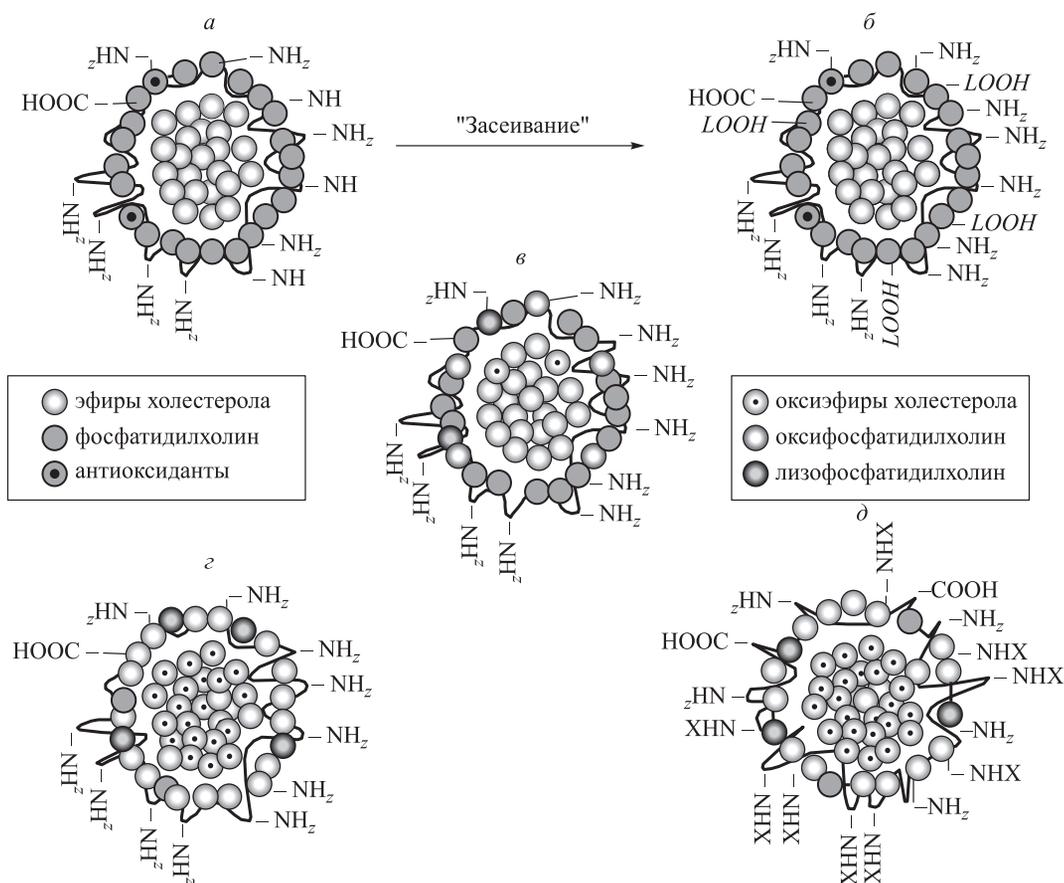


Рис. 1. Формы окисленных ЛПНП [14].

a – нативные ЛПНП, без перекисей липидов, богаты антиоксидантами; *б* – «засеянные» ЛПНП, содержат вышедшие из тканей гидроперекиси, нейтразуемые своими антиоксидантами; *в* – минимально окисленные ЛПНП, образуются при окислении собственных фосфолипидов оболочки при дефиците антиоксидантов; *г* – сильно окисленные ЛПНП, то же плюс наличие перекисных липидов в сердцевине при большом дефиците антиоксидантов; *д* – перекисно-модифицированные ЛПНП, то же плюс наличие окисленных апопротеинов, продуктов их распада и сшивок при отсутствии антиоксидантов

го кровотока, активирующие через рецепторы сдвига НАДФН-оксидазу эндотелия, табачный дым, некоторые эндотелиотропные микроорганизмы (хламидии, цитомегаловирус, герпес, *Helicobacter pylori*), психическая и физическая травмы [29–32].

С учетом вышесказанного патогенетически важной особенностью атеросклероза является ее мультифакторная природа, при которой полигенные наследственные дефекты метаболизма обуславливают предрасположенность организма к развитию частной патологии, а внешние факторы выступают в качестве разрешающих триггеров. В настоящее время установлено, что воздействие внешних факторов вызывает в организме состояние окислительного стресса, характеризующееся повышенным уровнем в тканях активных форм кислорода. Однако окислитель-

ный стресс возникает не только под действием внешних прооксидантов, но и в результате активации эндогенных механизмов генерации активных форм кислорода и ослабления антиоксидантной защиты.

Обнаружено, что частота гиперхолестеринемии (ГХС), гипертриглицеридемии, избыточной массы тела, артериальной гипертензии (АГ) с возрастом увеличивается у мужчин и женщин [33]. Возрастное повышение кардиоваскулярного риска, которое многие считают немодифицируемым, согласно последним данным объясняется генетически запрограммированным нарастанием 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 [6, 19, 25, 29]. Современный уровень понимания механизма воздействия возрастного фактора риска теоретически позволяет считать его относительно немодифицируемым и осуществлять целенаправленную коррекцию скорости его развития, что пока остается не изученным аспектом медицинской науки.

Патогенетически близким к возрастному является половой фактор. Известно, что у женщин репродуктивного возраста распространенность ИБС, АГ, ГХС много ниже, чем у мужчин [4]. 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 (апоА) [22, 25]. Путем увеличения продукции апоА эстрогены повышают концентрацию липопротеинов 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 ферментэндотелиальную NOS с последующим повышением продукции эндотелиоцитами оксида азота, а также снижают концентрацию липопротеина (а), который является фактором, позволяющим объединить нарушения метаболизма липопротеидов и гемостаза [25] (рис. 2). Отсюда логичны попытки заместительной эстрогенотерапией снизить нарастающую распространенность заболеваний кровообращения у женщин при наступлении менопаузы, однако не всегда успешные ввиду недостаточной ясности в дозировке имеющихся препаратов, которые, к тому же, не обладают направленным воздействием [25].

Курение является независимым предиктором смертности от болезней системы кровообращения

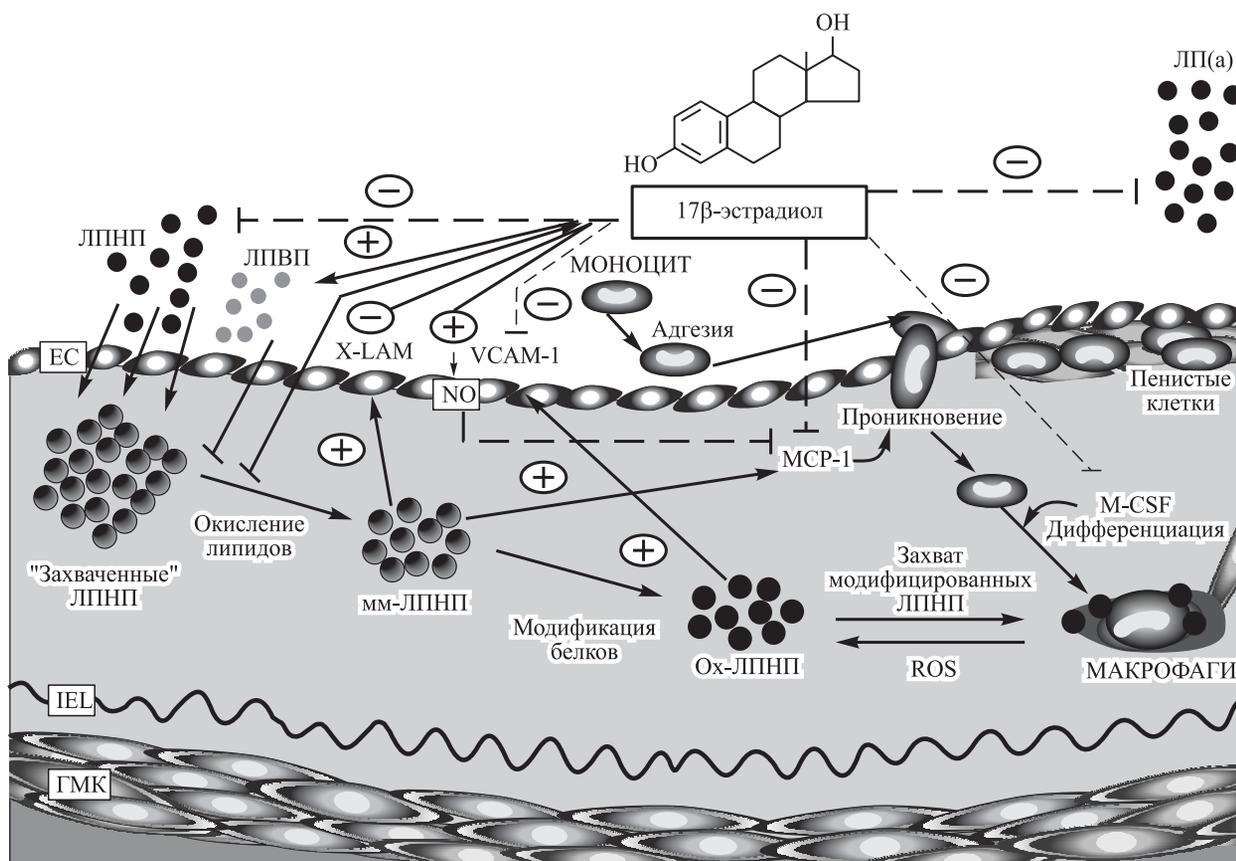


Рис. 2. Схема патогенеза атеросклероза [9].

IEL – внутренняя эластическая ламина; ГМК – гладкомышечные клетки; ROS – активные формы кислорода; м-ЛПНП – минимально модифицированные ЛПНП; Ох-ЛПНП – окисленные ЛПНП; X-LAM – лейкоцитарная адгезивная молекула; MCP-1 – моноцит-хемотаксический протеин-1; M-CSF – моноцит-колониестимулирующий фактор; VCAM-1 – сосудисто-клеточная адгезивная молекула-1; NO – оксид азота; EC – клетки эндотелия; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

и широко распространенным поведенческим, несомненно, модифицируемым, фактором риска, что показано в Seven Countries Study [34], исследования в Западной и Восточной Европе [4]. Относительно курения следует отметить, что сигаретный дым содержит очень высокий процент свободнорадикальных 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 [8]. Кроме того, реактивные компоненты табачного дыма вызывают окислительную модификацию липопротеинов низкой плотности [35], причем одновременно угнетается активность параоксоназы, защищающей липопротеины от окисления [36]. В результате у курильщиков, активных и пассивных, создается состояние хронического окислительного стресса, при котором повреждаются мембранные липиды, цитозольные белки и ядерные нуклеиновые кислоты [7].

Относительно роли характера питания в патогенезе болезней системы кровообращения можно констатировать, что по эпидемиологическим наблюдениям в приморских регионах (средиземноморье, север европейских государств, тихоокеанское побережье) распространенность этих заболеваний много ниже, чем в континентальных. В ряде работ этот эффект связывают с большим потреблением жителями этих областей растительных продуктов, активным началом которых являются флавоноиды [8], тогда как в других – с наличием в пищевом рационе морских рыб с большим содержанием эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот [37]. Как ни парадоксально, но потенциально действенные агенты растений (флавоноиды, витамины С и Е) и рыб (полиненасыщенные жирные кислоты) способны выступать и как прооксиданты, и как антиоксиданты, хотя для патогенеза сосудистых нарушений этот вопрос является ключевым [6].

Другим, весьма значимым поведенческим, причем, очевидно, модифицируемым, фактором риска болезней системы кровообращения является низкая двигательная активность. Между тем до настоящего времени понимание механизма влияния уровня двигательной активности на предрасположенность к болезням системы кровообращения не распространяется дальше суждений о влиянии этого фактора на неспецифические адаптивные возможности организма. Как и в случае факторов диеты, для физических нагрузок литература располагает парадоксально противоположными сведениями относительно

их влияния на прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз, играющий ключевую роль в патогенезе болезней системы кровообращения. В частности, показано, что физические нагрузки вызывают дозозависимую персистирующую активацию клеточных оксидантгенерирующих энзимов и выраженный окислительный стресс, и они же существенно повышают при хронических физических нагрузках активность внутриклеточных антиоксидантных энзимов, препятствующих развитию окислительного стресса [16, 38].

Известно, что к болезням системы кровообращения весьма склонны лица, регулярно испытывающие высокий психоэмоциональный стресс, который выступает как пусковой механизм кардиоваскулярных событий благодаря локальной и системной активации окислительных процессов [29]. Считается, что при гиперлипидемии даже умеренный окислительный стресс вызывает неадекватную антиоксидантным возможностям гиперпродукцию разнообразных оксипиридов, повреждающих биополимеры клеток [15].

Избыточная масса тела является фактором риска болезней системы кровообращения и прежде всего АГ и ИБС, а также связана с развитием сахарного диабета, подагры [4]. Известно, что избыточная масса тела сопровождается состоянием окислительного стресса [35].

К числу наиболее значимых биологических факторов риска болезней системы кровообращения относятся врожденные или приобретенные отклонения липидного метаболизма в виде дислипидемий. Генетическими факторами предрасположенности к дислипидемиям являются полиморфизм и мутации генов апопротеинов – апоЕ, апоА-1, апоВ-100 [5], дефекты генов рецепторов к ЛПНП [6], а также энзимов липопротеинлипазы, лецитинхолестеролацилтрансферазы, параоксоназы PON1₁₉₂ и V₁₂-зависимой метионинсинтазы [5, 36]. Учитывая важную роль окисленных ЛПНП в атерогенезе, предпринимаются попытки нивелировать их образование и влияние профилактическими и лечебными воздействиями, которые направлены на уменьшение субстрата для окисления – снижение уровня ЛПНП в плазме. Считается, что при гиперлипидемии даже умеренный окислительный стресс вызывает неадекватную антиоксидантным возможностям гиперпродукцию разнообразных оксипиридов, повреждающих биополимеры клеток [6–8].

Таким образом, согласно современным представлениям одним из ключевых моментов в атерогенезе является локальный и/или системный дисбаланс продукции и нейтрализации ак-

тивных форм кислорода, чаще всего вследствие врожденно или приобретенно сниженной субстратной индуцибельности антиоксидантных энзимов, что приводит к перекисному окислению липопротеинов в плазме крови и субэндотелиальной интиме, причем этому феномену особенно благоприятствует предрасполагающая гипер- и/или дислиппротеинемия.

Перекисная гипотеза атеросклероза позволяет понять известные клиницистам факты отсутствия клинических проявлений атеросклероза у отдельных пациентов с явно выраженной дислиппротеинемией и гиперлипидемией, а также отсутствие атерогенных нарушений липидного метаболизма у ряда лиц с клинически яркой манифестацией атеросклероза. Описанные достижения фундаментальных и клинических наук по патогенезу основных болезней системы кровообращения открывают новые пути в разработке методов диагностики доклинических стадий этих заболеваний по клинико-лабораторным маркерам.

ЛИТЕРАТУРА

- Щепин О.П., Овчаров В.К., Какорина Е.П. Основные тенденции формирования здоровья населения Российской Федерации в 1998 г. // Пробл. социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 1999. № 6. С. 3–11.
- Чазов Е.И. Проблемы лечения больных ишемической болезнью сердца // Терапевт. арх. 2000. № 9. С. 5–9.
- Ross R. The Pathogenesis of Atherosclerosis: An Update // *Atherosclerosis Beyond Cholesterol*. Hannover, 1992. 17 p.
- Stamler J. Established major coronary risk factors // In *Coronary heart disease epidemiology* / Eds. M. Marmot, P. Elliott. Oxford: Oxford University Press, 1996. P. 35–62.
- Gianturco S.H., Bradley W.A. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins // *Current Opinion in Lipidology*. 1994. Vol. 5. P. 313–315.
- a) Parthasarathy S., Santanam N. Potential Role of Oxidized Lipids and Lipoproteins in Antioxidant Defense // *Free Rad. Res.* 2000. Vol. 33. P. 197–215;
b) Parthasarathy S., Santanam N., Ramachandran S., Meilhac O. Oxidants and antioxidants in atherogenesis: an appraisal // *J. Lipid Res.* 1999. Vol. 40. P. 2143–2157.
- Finkel T. Oxygen radicals and signaling // *Current Opinion in Cell Biology*. 1998. Vol. 10. P. 248–253.
- Halliwel B. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans // *Free Radic. Res.* 1996. Vol. 25. P. 57–74.
- Harrison D.G. Endothelial function and oxidant stress // *Clin. Cardiol.* 1997. Vol. 20. Suppl. II: II-11-II-17.
- Howarth P.H. Pathogenic mechanisms: a rational basis for treatment // *BMJ.* 1998. Vol. 316. P. 758–761.
- Luscher T.F., Noll G., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension // *J. Hypertens.* 1996. Vol. 14 (5). P. 383–393.
- Daugherty M.O., Rich G.F., Johns R.A. Vascular endothelium // *Current Opinion in Anaesthesiology*. 1995. N 8. P. 88–94.
- 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. P. 1141–1148.
- Li H., Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease // *J. Pathol.* 2000. Vol. 190. P. 244–254, 319–326.
- Cooke J.P., Dzau V.J. Nitric oxide synthase: Role in the Genesis of Vascular Disease // *Ann. Rev. Med.* 1997. Vol. 48. P. 489–509.
- 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). P. 1258–1263.
- 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. P. 551–559.
- Steinberg D. Low Density Lipoprotein Oxidation and Its Pathobiological Significance // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272, N 34. P. 20963–20966.
- Capaldo B., Guardasole V., Pardo F. et al. Abnormal Vascular Reactivity in Growth Hormone Deficiency // *Circulation*. 2001. Vol. 103. P. 520–524.
- 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 // *Ibid.* P. 1057–1063.
- Bredt D.S. Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology // *Free Rad. Res.* 1999. Vol. 31. P. 577–581.
- Beckman J.S., Carson M., Smith C.D., Koppenol W. H. SLS, SOD and peroxyxynitrite // *Nature*. 1993. Vol. 364. P. 584–587.
- Nathan C.F. Secretory products of macrophages // *J. Clin. Invest.* 1987. Vol. 79.
- Givertz M.M., Colucci W.S. New targets for heart-failure therapy: endothelin, in-inflammatory cytokines, and oxidative stress // *Lancet*. 1998. Vol. 352 (1). P. 34–38.
- 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). P. 1258–1263.

26. Hwang S.J., Ballantyne C.M., Sharrett A.R. et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases (ARIC) // *Circulation*. 1997. Vol. 96. P. 4219–4225.
27. Spiecker M., Peng H.B., Liao J.K. Inhibition of endothelial vascular cell adhesion molecule-1 expression by nitric oxide involves the induction and nuclear translocation of NfκB // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. P. 30969–30974.
28. Stangl H., Hyatt M., Hobbs H. Transport of Lipids from High and Low Density Lipoproteins via Scavenger Receptor-BI // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274, Issue 46. P. 32692–32698.
29. Blumenthal J.A., O'Connor C., Hinderliter A. et al. Psycho-social factors and coronary disease. A national multicenter clinical trial (ENRICHED) with a North Carolina focus // *N. C. Med. J.* 1997. Vol. 58. P. 440–444.
30. Laursen J.B., Rajagopalan S., Galis Z. et al. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension // *Circulation*. 1997. Vol. 95. P. 588–593.
31. Yokode M., Ueyama K., Arai N.H. et al. Modification of high- and low-density lipoproteins by cigarette smoke oxidants // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1996. Vol. 786. P. 245–251.
32. Zafari A.M., Ushio-Fukai M., Akers M. et al. Role of NADH/NADPH oxidase-derived H₂O₂ in angiotensin II-induced vascular hypertrophy // *Hypertension*. 1998. Vol. 32 (30). P. 488–495.
33. Shephard G., Cobbe S.M., Ford J. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group (WOSCOPS) // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. P. 1301–1307.
34. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. 1994. Vol. 344. P. 1383–1389.
35. Vincent H.K., Powers S.K., Stewart D.J. et al. Obesity is associated with increased myocardial oxidative stress. Dept. of Exercise Sport Sci., Center Exercise Sci., Univ. of Florida, Gainesville, USA // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999. Vol. 23. P. 67–74.
36. Sen-Banerjee S., Siles X., Campos H. Tobacco Smoking Modifies Association Between Gln-Arg192 Polymorphism of Human Paraoxonase Gene and Risk of Myocardial Infarction // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000. Vol. 20. P. 2120–2128.
37. Kasim-Karakas S.E. Impact of n-3 fatty acids on lipoprotein metabolism // *Current Opinion in Lipidology*. 1995. Vol. 6. P. 167–171.
38. Sanchez-Quesada J.L., Homs-Serradesanferm R., Serrat-Serrat J. et al. Increase of LDL susceptibility to oxidation occurring after intense, long duration aerobic exercise // *Atherosclerosis*. 1995. Vol. 118. P. 297–305.

FREE-RADICAL OXIDATION AND ATHEROSCLEROSIS

E.N. Vorobiova, G.I. Simonova, R.I. Vorobiov, I.G. Leschenko

The important biological role reactive oxyradicals is described which are generated in various cells of able-bodied organisms, from unicellular up to highorganized, carrying out, due to a highest chemical reactivity and rather short lifetime, vital function alarm endocellular messengers and intercellular mediators for realization of the expedited and deferred adaptable rearrangement of a metabolism in tissues, including in system of a circulation. At the same time at appreciable accumulation in an organism of such molecules their mediator function is transformed in damaging, caused by oxidation and destruction of histc lipids, proteins and nucleic acids with development of pathological damages of members and tissues. This concept is compounded with the numerous clinical items of information, that at the patients by an essential hypertension, atherosclerosis, ischemic illness of heart and myocardial infarction histc and the plasma level reactive oxyradicals and products oxidative damage cell's biopolimers is many times higher than sizes observable at the able-bodied people even in the term of extreme situations, and pathological important in this case acts local and – or systemic hyperproduction of superoxidic and hydroxyl radicals, peroxinitrit, oxide of nitrogen, and other awake forms of oxygen.

Keywords: cardiovascular diseases, risk factors, free-radical oxidation, dyslipoproteinemias.

Статья поступила 22 июля 2010 г.