

ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА НА РЕГУЛЯЦИЮ СОСУДИСТОГО ТОНУСА

Небесная Е.Ю.

Омский государственный медицинский университет (644050, Омск, проспект Мира, 9), e-mail: nebesnay_katya97@mail.ru

В данной статье представлена информация о способах регуляции тонуса сосудов в физиологическом состоянии и в условиях патологии. Описаны приспособительные реакции и процессы разрушающего характера, осуществляемые продуктами свободнорадикального окисления. Дана характеристика сосудосуживающих и сосудорасширяющих веществ. Приведены примеры, иллюстрирующие изменения в функциональной активности вазоконстрикторов и вазодилататоров при оксидативном стрессе. На основе анализа взаимоотношений активных форм кислорода и антиокислительных соединений сделаны выводы об эффективности антиоксидантной защиты, например, при таком актуальном в наше время заболевании, как артериальной гипертензии. Освещены вопросы влияния окислительного стресса на прогрессирование эндотелиальной дисфункции. Выявлена и обоснована необходимость учета антиоксидантной направленности комплексной терапии различных заболеваний, в патогенезе которых важную роль играет окислительный стресс.

Ключевые слова: Окислительный стресс, эндотелин, оксид азота, вазоконстрикция, вазодилатация, антиоксиданты.

THE EFFECT OF OXIDATIVE STRESS ON THE REGULATION OF VASCULAR TONE

Nebesnaya E. Y.

Omsk state medical University (644050, Omsk, Prospekt Mira, 9), e-mail: nebesnay_katya97@mail.ru

This article provides information on the methods of regulation of the vascular tone in the physiological state and in pathological conditions. Adaptive reactions and processes of destructive nature, which are carried out by products of free radical oxidation, are described. The characteristics of vasoconstrictor and vasodilator substances are given. Examples are given illustrating changes in the functioning of vasoconstrictors and vasodilators during oxidative stress. The work creates conclusions about the benefits of antioxidant protection, for example, in such a current disease as arterial hypertension, based on an analysis of the relationship between reactive oxygen species and antioxidants. The article discusses the influence of oxidative stress on the progression of endothelial dysfunction. The author reveals and substantiates the necessity of taking into account the antioxidant orientation of complex therapy of various diseases in the pathogenesis of which oxidative stress plays an important role.

Key words: Oxidative stress, endothelin, nitric oxide, vasoconstriction, vasodilation, antioxidants.

Введение

В организме человека происходит, с одной стороны, постоянная генерация свободных радикалов, с другой – осуществляется действие антиоксидантов.

При нормальных, физиологических условиях в тканях медленно, непрерывно протекают процессы свободнорадикального окисления с образованием активных продуктов – свободных радикалов, реактивных альдегидов и кетонов. В физиологических концентрациях эти метаболиты обуславливают ряд приспособительных реакций, в числе которых:

1. Обновление липидов биологических мембран, модификация их функций [4];
2. Фагоцитоз: макрофаги содержат фермент НАДФН-оксидазу, который генерирует свободные радикалы, осуществляющие окислительную деградацию антигенов белковой природы [7];
3. Активация ферментных систем тканевого дыхания;
4. Повышение устойчивости организма к гипоксии;
5. Нейтрализация повреждающего действия избытка катехоламинов.

В ряде случаев процессы свободнорадикального окисления могут резко усиливаться и приобретать разрушающее действие, проявляющееся:

1. Флюидизацией (увеличение жидкостности) гидрофобной области липидного бислоя мембран;
2. Появлением в гидрофобном хвосте жирной кислоты гидрофильной группы;
3. Распадом веществ с антиоксидантной активностью;
4. Образованием трансмембранных перекисных кластеров;
5. Изменением функциональных свойств мембранных белков;
6. Трансформацией активности ряда мембраносвязанных ферментов и рецепторов [4].

Для поддержания нормального уровня свободнорадикального окисления существуют антиокислительные механизмы. Биохимическую антиоксидантную систему можно разделить на неспецифическую и специфическую. Действие первой связано с предотвращением условий и возможностей утечки электронов из дыхательной цепи митохондрий и генерации активных форм кислорода (АФК). Специфическая же направлена на разрушение АФК и продуктов их превращений и представлена ферментными (супероксиддисмутаза [СОД], каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза) и неферментными (аскорбатная окислительно-восстановительная система, тиолсульфидная система на основе глутатиона, ароматические соединения, витамины Е, Р, флавоноиды, полифенолы, в том числе убихинон) специализированными системами [10].

При патологических состояниях баланс между процессами свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты нарушается: увеличивается концентрация прооксидантов, к которым, в первую очередь, относят АФК (супероксид-анион, синглетный кислород, гидроксильный и алкоксильный радикалы) [2]. Возникает состояние «окислительного, или оксидативного стресса».

Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе ряда актуальных, распространенных в настоящее время, этиологически разных, но метаболически обусловленных заболеваний [3-5].

Сосудистый тонус в условиях окислительного стресса

Регуляция тонуса сосудов обеспечивается посредством продукции различных вазоконстрикторов и вазодилататоров. Главным представителем последних является оксид азота (NO). Также к вазодилататорам, продуцируемым в эндотелии, относится простациклин и брадикинин. Простациклин, взаимодействуя с NO, подавляет агрегацию тромбоцитов. Брадикинин способствует высвобождению NO, простациклина и эндотелиального фактора гиперполяризации, также обладающего сосудорасширяющим эффектом [1].

Продуцируется NO ферментативно NO-синтазой в эндотелиальных клетках из аминокислоты аргинина [6]. Под действием различных медиаторов внутри клетки происходит увеличение содержания ионизированного кальция [1, 2], от которого зависит активность NO-синтазы, опосредованная через кальмодулин [6]. Реакция образования NO осуществляется с участием следующих кофакторов: никотинамидадениндинуклеотидфосфат, флавинадениндинуклеотид, флавинмоноклеотид, тетрагидробиоптерин, гем- и кальмодулин. Недостаток тетрагидробиоптерина является причиной нарушения образования NO и повышения концентрации супероксид-аниона. Даже при нормальной продукции NO при окислительном стрессе происходит скорая его инактивация [1].

В гладкомышечных клетках при иницировании вазодилатации NO превращается в ионы NO_2^- (нитриты) и далее в нитраты NO_3^- : нитриты при недостатке кислорода вновь могут восстанавливаться в NO [7].

При оксидативном стрессе синтез и функционирование NO изменяются вследствие нескольких механизмов:

1. Окисленные ЛПНП активируют синтез кавеолина-1, подавляющего продукцию NO путем инактивации NO-синтазы;
2. Высокотоксичный радикал супероксид-анион быстро обеспечивает инактивацию NO и разрушение тетрагидробиоптерина [1].

Таким образом, свободнорадикальное окисление резко снижает продукцию NO эндотелиальными клетками [10].

В эндотелии сосудов синтезируются и сосудосуживающие вещества, в числе которых мощнейший эндотелин-1 и ангиотензин II. В арсенале свойств ангиотензина II следующие: сужение сосудов, прооксидантная, протромбогенная, антифибринолитическая активность; также он способствует выработке провоспалительных и проатерогенных биологически активных соединений. Также ангиотензин II стимулирует превращение эндотелина-1 из его предшественника – большого эндотелина-1 [1, 7].

Активные формы кислорода инициируют синтез эндотелина-1 клетками монослоя эндотелия артерий. Взаимоотношение эндотелина-1 и NO регулируют сами клетки эндотелия посредством биологического принципа обратной связи на уровне аутокринной регуляции. Синтезированный клетками эндотелия NO посредством диффузии достигает гладкомышечных клеток и, поочередно с большой скоростью окисляясь и восстанавливаясь в них по длине сосуда, формирует бегущую волну вазодилатации умеренно сокращенного сосуда. Инициированные NO волны перистальтики следуют одна за другой, но являются кратковременными; действие NO происходит лишь во время его образования. Когда перистальтическая волна завершается, сразу начинается обратное движение межклеточной жидкости по градиенту давления. Чтобы это происходило в меньшей степени, эндотелин-1, действуя постоянно, вызывает умеренное сужение просвета сосуда, тем самым препятствуя обратному току межклеточной среды [7].

Эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс

Существенно стимулирует прогрессирование эндотелиальной дисфункции окислительный стресс, при котором в крови накапливается большое количество свободнорадикальных соединений [1].

На сегодняшний день доказано, что эндотелий не пассивный барьер между кровью и тканями, а, по словам Р. Фурчготта и Дж. Завадски, «активный сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями». Однако при острой гипоксии или длительном воздействии различных неблагоприятных факторов наблюдается извращение компенсаторной дилатирующей способности эндотелия вследствие снижения продукции веществ с вазоконстрикторным эффектом (NO и его дериватов) и усиленного синтеза веществ с вазоконстрикторным эффектом (тромбоксан А, эндотелин-1). При этом ожидаемой ответной реакцией клеток эндотелия даже на обычные стимулы является сужение сосудов и пролиферация [8]. Процесс повреждения или гибели эндотелиальных клеток, при котором обнажается субэндотелий с большим количеством коллагена, реализуется при участии мультимерного гликопротеина – фактора фон Виллебранда. Стимуляция

эндотелия (окислительный стресс) сопровождается как усилением синтеза этого гликопротеина, так и высвобождением его из эндотелия.

Антиоксидантная защита при артериальной гипертензии

В настоящее время доказано, что начальной реакцией антиоксидантной протекции при различных патологических состояниях является активизация компонентов ферментативной системы, а при продолжительном действии неблагоприятных условий происходит расходование их функциональных возможностей, компенсаторные механизмы в виде синтеза новых ферментных молекул при этом не срабатывают. Так, АФК подавляют активность ферментных антиоксидантов, тормозят активность СОД. СОД осуществляет одну из ключевых функций на первой линии антиоксидантной защиты организма пациентов, страдающих гипертонической болезнью, благодаря своей способности регулировать содержание супероксиданиона. Из этого следует, что уменьшение накопления первичных продуктов свободнорадикального окисления у пациентов с артериальной гипертензией на начальных этапах процессов липопероксидации обусловлено заметным уменьшением функциональной активности СОД [4, 9].

Следующими необходимыми факторами подавления свободнорадикального окисления назовем взаимосвязанные между собой в функциональном отношении жирорастворимые витамины А и Е [10]. Заметное снижение концентрации токоферола в крови у пациентов было зарегистрировано одновременно с повышением концентрации ретинола. Авторы научных трудов по данной тематике обсуждают возможность изменения активности токоферола, одного из наиболее значимых антиоксидантов в организме человека, за счет участия ретинола в реакциях его восстановления. Стоит сказать, что при этом утилизируются АФК, и в результате предупреждается прогрессирование процессов свободнорадикального окисления в биологических мембранах.

Во введении данной статьи был освещен тот факт, что в нормальных условиях активация регулируемых внутренних процессов свободнорадикального окисления – важный способ обновления компонентов мембраны клетки. Соотношение активности процессов окисления и антирадикальной протекции наряду с тем, что является отражением интенсивности обмена веществ, возможностью адаптации и риском возникновения различных патологий, еще и определяет данные параметры [4]. Интенсификация свободнорадикального окисления может оказывать влияние на структуру и барьерные функции биомембран, приводя к нарушению их адекватного функционирования, что обуславливает необходимость учета антиоксидантной направленности комплексной терапии различных заболеваний.

Список литературы

1. Булаева Н. И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии / Н. И. Булаева, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2013. – № 1. – С. 14-22.
2. Взаимосвязь изменений перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и метаболизма кальция при эссенциальной артериальной гипертензии у подростков / Л. И. Колесникова [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 4 (68). – С. 17-20.
3. Воробьева Е. Н. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе болезней системы кровообращения / Е. Н. Воробьева, Р. И. Воробьев // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 4 (118). – С. 24-30.
4. Ефременко Е. С. Изучение глутатиона и ферментов его метаболизма при воздействии обогащенных кисломолочных продуктов профилактического назначения в условиях окислительного стресса, вызванного чрезмерными физическими нагрузками / Е. С. Ефременко, Л. А. Боярская, Д. В. Турчанинов, И. В. Богдашин, Е. А. Вильмс, Т. А. Юнацкая // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 8. – С. 52-56.
5. Ефременко Е. С. Метаболическая направленность терапевтических воздействий на эффективность антиокислительной защиты при алкогольном абстинентном синдроме / Е. С. Ефременко // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. - 2017. - №3, с. 47-49.
6. Свободнорадикальное окисление и старение / В. Х. Хавинсон [и др.] – Санкт-Петербург: Наука, 2003. – 327 с.
7. Титов В. Н. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндоэкология), биологические реакции (экскреция, воспаление, транцитоз) и патогенез артериальной гипертензии: учеб. / В. Н. Титов. – Москва : Триада, 2009. – 440 с.
8. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии / Г. И. Сторожаков [и др.] // Лечебное дело. – 2005. – № 4. – С. 58-64.
9. Ashcheulova T. V. Peculiarities of the influence of antihypertensive therapy on endothelial function, oxidative stress and immune activation in obese patients / T. V. Ashcheulova, N. N. Gerasimchuk // Regulatory mechanisms in biosystems. – 2017. – Vol. 8, № 2. – P. 152-156.
10. Markers of oxidative stress in generalized anxiety psychiatric disorder: therapeutic implications / R. S. Khanna [et al.] // Journal of stress physiology & biochemistry. – 2012. – Vol. 8, № 2. – P. 33-38.