

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Докт. фарм. наук А. О. СЫРОВАЯ<sup>1</sup>, канд. биол. наук Ф. С. ЛЕОНТЬЕВА<sup>2</sup>,  
канд. мед. наук И. В. НОВИКОВА<sup>1</sup>, канд. мед. наук С. В. ИВАННИКОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Харьковский национальный медицинский университет,

<sup>2</sup> ГУ «НИИ патологии позвоночника и суставов им. Н. И. Ситенко»,

<sup>3</sup> клиничко-диагностическая лаборатория «Алвис-класс»

**Показана роль свободных радикалов в развитии патологических состояний. Рассмотрены аспекты влияния свободных радикалов на физиологические процессы. Описано значение активных форм кислорода в развитии кардиоваскулярных заболеваний, представлена свободнорадикальная гипотеза развития атеросклероза.**

*Ключевые слова:* перекисное окисление липидов, активные формы кислорода, свободные радикалы.

В последние десятилетия наблюдается возрастающий интерес к медицинским аспектам влияния свободных радикалов. Эти химические соединения являются производными многих окислительных биохимических реакций в клетке. Свободные радикалы в норме принимают участие в биохимических и физиологических процессах. Они обладают высокой реакционной способностью в тканях человека, и организм использует сложные ферментативные и неферментативные системы защиты для предотвращения «перегрузки» свободными радикалами и пероксидами. При ряде патофизиологических состояний тонкое равновесие между свободными радикалами и антиоксидантной защитой может быть изменено в пользу первых, что приводит к окислительному стрессу и повреждению тканей. Установлено, что активные формы кислорода могут являться медиаторами повреждения клеток при некоторых формах сердечно-сосудистой патологии: ишемии/реперфузии, атеросклерозе и гипертонии [1].

Понимание процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) базируется на исследованиях, которые были выполнены при изучении метаболизма жирных кислот. В настоящее время доказано, что липиды неферментативно могут окисляться в перекисные соединения в результате аутоокисления, а также принимать участие в реакциях ферментативного окисления [2, 3].

Гидроперекиси липидов образуются в результате ферментативных или неферментативных реакций с участием химически активированных продуктов, таких как активные формы кислорода (АФК), которые оказывают токсическое влияние на организм, вызывая различные повреждения тканей. Кроме того, к АФК относят окисленные формы липидов или перекисные радикалы, синглетный кислород, пероксинитриты, которые образуются из оксидов азота (NO). Указанные группы атомов ведут себя как единое целое и в настоящее время известны под названием свободные радикалы. Эти

химические формы содержат один или несколько неспаренных электронов и способны к самостоятельному существованию. Они формируются либо за счет потери, либо путем присоединения одного электрона к нерадикалу и легко могут формироваться при разрыве ковалентной связи в результате гомолитического разрыва [4].

В эукариотических организмах АФК в основном образуются в процессе нормального дыхания с участием кислорода, оксидаз, а также транспорта электронов в митохондриях и эндоплазматической сети [2].

Как указывают авторы, кислородные радикалы оказывают влияние на такие процессы, как передача сигнала, транскрипция генов и регуляция активности растворимой гуанилатциклазы в клетке [4]. Кроме того, NO является одной из наиболее распространенных сигнальных молекул и принимает участие практически во всех функциях в клетках и органах человека. Физиологический уровень NO, индуцируемого эндотелиальными клетками, необходим для регуляции процессов релаксации и пролиферации гладкой мускулатуры сосудов, адгезии лейкоцитов, агрегации тромбоцитов, ангиогенеза, тромбообразования, сосудистого тонуса, а также гемодинамики. Кроме того, NO, образованный нейронами, является нейромедиатором, а NO, образованный активированными макрофагами, — важным медиатором иммунного ответа. Однако, как оксиданты и ингибиторы ферментов, содержащих железо и/или серу, свободные радикалы и другие активные формы вызывают окисление биомолекул (например, белков, аминокислот, липидов и ДНК), что приводит к повреждению клеток [2, 5]. Например, индуцированные радиацией АФК заметно изменяют физические, химические и иммунологические свойства супероксиддисмутазы (СОД), что влечет за собой более тяжелые окислительные нарушения в клетках. Цитотоксический эффект свободных радикалов, оказывающих вредное воздействие на клетки млекопитающих,

является пусковым механизмом в развитии многих хронических заболеваний. Вместе с тем свободные радикалы контролируют «разрушение» патогенных микроорганизмов или факторов активированными макрофагами и другими фагоцитами иммунной системы [1]. Таким образом, свободные радикалы, с одной стороны, являются сигнальными и регуляторными молекулами при физиологических уровнях, но с другой — оказывают вредное воздействие. Патологические уровни свободных радикалов обладают цитотоксическим эффектом [6].

Известно, что митохондрии играют ключевую роль в поддержании биоэнергетического статуса клетки. При исследовании митохондрий была установлена взаимосвязь реакций восстановления кислорода в образовании супероксидсвободных радикалов на различных стадиях дыхательной цепи. Было доказано, что митохондриальная дисфункция может приводить к различным патологическим состояниям [7]. Эта точка зрения существенно расширилась благодаря открытию активных форм кислорода, азота и различных липидов, которые также могут модулировать физиологические функции клеток посредством процесса, известного как окислительно-восстановительная передача сигналов клетки. Эти редокс-активные вторичные переносчики формируются за счет регулируемых ферментативных метаболических реакций, в том числе и в митохондриях, в результате чего происходит посттрансляционная модификация митохондриальных белков и ДНК. В некоторых случаях в результате нарушения передачи сигналов образуются продукты, обладающие цитотоксичностью.

При исследовании процессов ПОЛ было выявлено [8], что тяжелая церебральная ишемия сопровождается дисинтеграцией мембранных фосфолипидов. В результате активации гидролитических ферментов при повторных реакциях восстановления кислорода активируются процессы ПОЛ, которые могут вызвать дополнительные повреждения в постишемической фазе.

Большое количество статей фокусируется на вредных аспектах активации кислорода и его производных — свободных радикалах в клетках млекопитающих. Однако важно иметь в виду, что свободные радикалы для аэробных клеток одновременно являются и жизненно важными, и вредными.

АФК и другие свободные радикалы постоянно образуются в организме человека при нормальных метаболических процессах, при восстановлении кислорода в митохондриальной электрон-транспортной цепи. В процессе реакций восстановления кислорода образуется молекула воды (каждый атом кислорода принимает два электрона (и две пары протонов)). В результате блокирования биохимических процессов небольшой процент электронов из «главного» потока дыхательной цепи митохондрий восстанавливается в одновалентный молекулярный кислород, который генерирует образование

супероксид-аниона ( $O_2^{\bullet-}$ ). Организм человека ежедневно потребляет около 250 г кислорода. Из этого количества около 2–5% преобразуется в супероксид. В клетках организма супероксид быстро трансформируется в перекись водорода ( $H_2O_2$ ). Эта реакция ускоряется в присутствии фермента SOD.  $H_2O_2$  является мощным окислителем и в адекватной концентрации может приводить к гибели клетки. В результате последующих реакций восстановления  $H_2O_2$  активируются межкислородные связи. При расщеплении перекиси образуется гидроксильный радикал ( $OH^{\bullet}$ ) и гидроксил-ион ( $OH^-$ ). Гидроксильный радикал обладает высокой реакционной способностью. Ионы металлов ( $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ) часто являются донорами электронов, необходимыми для образования гидроксильных радикалов из  $H_2O_2$ . В присутствии избытка железа токсичность  $H_2O_2$  может увеличиваться от 10 до 1000 раз [1].

Свободные радикалы принимают участие в нормальных биологических процессах в организме. Например, они являются частью каскада событий в реализации антимикробных свойств фагоцитов в присутствии НАДФН-оксидазы. Этот процесс занимает центральное место в системе антимикробной защиты и направлен на повреждения мембран, ДНК и других клеточных компонентов чужеродных организмов [6]. Свободные радикалы могут выступать в качестве регуляторных молекул в биохимических процессах: например, лимфоциты и фибробласты постоянно генерируют небольшое количество супероксид-радикалов, которые являются регуляторами роста. Другие типы нефагоцитарных клеток, в том числе эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки артерий, могут при стимуляции освобождать супероксид. NO из эндотелиальных клеток участвует в регуляции тонуса сосудов, вызывая расслабление гладкомышечных клеток. NO макрофагов способствует «убийству» опухолевых клеток и бактерий. Свободные радикалы также принимают участие в деятельности некоторых ферментов, например, рибонуклеозид дифосфат редуктазы, цитохром P-450 и простагландин синтазы.

#### ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНЕЙ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ СВОБОДНЫМИ РАДИКАЛАМИ

Увеличение активности свободных радикалов в развитии патологии человека может являться следствием как первичных (например, радиационного облучения), так и вторичных (например, повреждение тканей в результате травмы) факторов. Свободные радикалы образуются в результате различных биохимических реакций: внеклеточного освобождения АФК полиморфонуклеарами, активации ксантинооксидазы, освобождения железа, активации фосфолипаз, нарушения транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий и др. Ксенобиотики и загрязнение окружающей среды могут приводить к увеличению внутриклеточного

образования АФК, например, в результате реакции фентона с участием микроэлементов, таких как железо и медь. Как следствие, антиоксидантная защита будет подавляться, и свободные радикалы будут являться «разрушительными» для клеток и тканей. Таким образом, «окислительный стресс» является глубоким нарушением прооксидантно-антиоксидантного баланса в пользу первого, что приводит к ПОЛ, денатурации белков или ферментов либо мутагенному повреждению нуклеиновых кислот. Активированные нейтрофилы могут являться примером как физиологических (лизис микроорганизмов с интрацеллюлярным и контролируемым образованием АФК), так и патологических (воспаление с неконтролируемым внеклеточным образованием АФК) процессов.

Окислительный стресс может быть связан с эндогенным стрессом или экзогенными источниками свободных радикалов. Экзогенными источниками, индуцирующими увеличение образования радикалов, являются:

- 1) ионизирующее излучение;
- 2) избыточное количество переходных металлов;
- 3) побочные эффекты лекарственных препаратов и токсических химических веществ;
- 4) избыток кислорода и увеличение концентрации кислорода.

Эндогенные факторы, которые приводят к окислительному стрессу и сопровождают патологические состояния, следующие:

- 1) постоянное обновление пула иммунокомпетентных клеток (фагоцитов) и активация на месте травмы;
- 2) блокирование биохимических процессов в результате нарушений митохондриальной электронной цепи;
- 3) делокализация переноса ионов металла и блокирование биохимических процессов в гемме;
- 4) снижение защитных функций, включая снижение активности антиоксидантных ферментов;
- 5) снижение уровня антиоксидантов;
- 6) блокирование биохимических процессов в результате мутации или «повреждения» антиоксидантов.

Эти факторы могут оказывать взаимное влияние, вызывая образование свободных радикалов. Благодаря своей высокой реакционной способности они легко вступают в реакции с другими молекулами, такими как ферменты, рецепторы и ионные насосы, вызывая непосредственно окисление и инактивируя или ингибируя их нормальную функцию. Некоторые свободные радикалы, производные кислорода, атакуя другие молекулы, могут оказывать влияние на функции нуклеиновых кислот. Генерируя изменения в нуклеотидной последовательности, они могут приводить как к соматическим мутациям, инициирующим рак, так и к герминальным мутациям. Изменения структуры белков и других структур, индуцируемые свободными радикалами, также могут способствовать

образованию новых иммуногенных структур. Одним из наиболее разрушительных результатов воздействия свободных радикалов кислорода является инициирование процессов ПОЛ, которые могут приводить к неконтролируемым реакциям. Если не остановить цепную реакцию, она может вызвать разрушение клеточных мембран, нарушение клеточной структуры и выход лизосомных ферментов с последующим аутолизом. Цепная реакция может остановиться, достигнув завершения, или с помощью антиоксидантов, которые нарушают образование свободных радикалов.

#### СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ ПРИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

**Свободные радикалы при ишемии-реперфузии повреждения миокарда.** Воздействие на ткани миокарда при кратковременной переходной ишемии, после реперфузии, привлекает внимание исследователей. Ишемия миокарда возникает, если потребность миокарда в кислороде превышает его поступление.

По данным литературы, повреждение клеток миокарда, индуцированное циклами ишемии и реперфузии может быть связано, в частности, с образованием токсичных, реактивных форм кислорода, таких как супероксид-радикал, перекись водорода и гидроксильные радикалы [1]. Активное участие свободных радикалов в повреждении было доказано прямыми и косвенными экспериментальными данными. Прямые доказательства вытекают из возможности измерения радикалов в ткани миокарда методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Суть явления ЭПР заключается в резонансном поглощении электромагнитного излучения неспаренными электронами.

Косвенные методы заключаются в измерении продуктов «атаки» свободными радикалами биологических субстратов. Наиболее распространенным маркером является малоновый диальдегид (МДА), который позволяет оценить степень окисления липидов, внутриклеточной и внеклеточной антиоксидантной способности.

Источниками реактивных радикалов кислорода могут являться как внутриклеточные структуры (митохондрии, ксантиноксидаза), так и внеклеточные — нейтрофилы и макрофаги.

Центральным местом в дискуссии о патофизиологии ишемических поражений является вопрос истощения энергии. Недостаток энергии сам по себе не может объяснить функциональные нарушения, происходящие во время фазы реперфузии. В настоящее время обращают внимание на следующие особенности ишемического и постишемического сердца: развитие ацидоза, образование отека, нарушение обмена кальция, образование свободных радикалов и окиси азота. Эти события, вместе с другими, менее известными, способствуют возникновению необратимых нарушений. Быстрое уменьшение содержания кислорода в ишемических тканях вызывает переход

от окислительного к анаэробному метаболизму. Через несколько минут после начала ишемии потребность в энергии превышает способность сердца синтезировать АТФ в анаэробных условиях. Истощение энергии играет принципиальное значение в генезисе последующих событий. Лактат и небуферизованные ионы водорода накапливаются в тканях, что приводит к быстрым изменениям кислотно-щелочного состояния тканей. В результате нарушаются энергетически зависимые процессы: мембранные ионные градиенты, селективные и неселективные ионные каналы и ионное равновесие. В результате «анаэробной деполяризации» ионы калия выходят из клетки, хлорид натрия и ионы кальция входят в клетку. Клеточное накопление ионов приводит к формированию цитотоксического отека. Внутриклеточный избыток ионов  $\text{Ca}^{2+}$  может запускать каскад событий, которые приводят к образованию АФК. Повышенная концентрация кальция активирует протеазы, которые могут трансформировать ксантин дегидрогеназу. В процессе реоксигенации ксантиноксидаза может использовать  $\text{O}_2$  в качестве акцептора электронов, что приводит к образованию супероксид-аниона ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) и перекиси водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), которые могут вступать в реакцию с образованием гидроксильных радикалов ( $\text{OH}^{\cdot}$ ), что приводит к повреждению тканей. Свободные радикалы кислорода, образованные ксантиноксидазой, играют важную роль в повреждении тканей при ишемии/реперфузии. Тем не менее ксантиноксидаза не может быть единственным источником свободных радикалов кислорода во время реперфузии. Активация комплемента протеазами наряду с другими механизмами приводит к активации нейтрофилов с их последующим восполнением в тканях после реперфузии. Истощение нейтрофилов или предотвращение их адгезии на эндотелии является первым этапом их восстановления, а также защитным механизмом при ишемии/реперфузии. Предполагают, что они способны являться важными источниками АФК. При повреждении ткани миокарда могут освобождаться ионы железа, которые могут стимулировать свободнорадикальные реакции.

Еще одним источником свободных радикалов кислорода является митохондриальная цепь переноса электронов. Свободные радикалы, образованные в митохондриях, могут также вызывать точечные мутации, нарушение структуры ДНК митохондриальных генов. Повреждение митохондриального генома в результате нарушения дыхания может приводить к увеличенному образованию радикалов кислорода. Нарушение функции митохондрий и увеличение образования супероксида часто сопровождают процессы, связанные с реперфузией [1].

Увеличение образования АФК после гипоксии/реоксигенации, к сожалению, связано с низкой антиоксидантной активностью ткани миокарда. То есть в миоцитах, так же как и в эндотелиальных

клетках, очень низкая концентрация каталазы, которая локализуется в пероксисомах.

Перекись водорода увеличивает проницаемость сосудов, выход простаглиндов и перемещение Р-селектина на поверхности эндотелиальных клеток. АФК при окислении модифицируют липиды и белки мембран, что приводит к клеточной дисфункции и повреждению тканей. Увеличение окислительного стресса при нарушениях реперфузии связано с функциональными нарушениями реакционной способности сосудов и выбросом в кровоток из цитозоля креатинакиназы, лактат-дегидрогеназы, миоглобина и тропонина С. Каскад событий, связанных с ишемией/реперфузией, кроме образования свободных радикалов, включает в себя освобождение цитокинов и факторов роста, адгезию лейкоцитов, агрегацию тромбоцитов, пролиферацию гладкой мускулатуры и механические повреждения [1].

**Оксид азота при ишемии миокарда.** В последнее время полагают, что оксид азота (NO) является важным медиатором клеточных и молекулярных процессов, которые играют важную роль в патофизиологии ишемии миокарда. Увеличение концентрации внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  (в результате активации потенциалзависимых или лигандзависимых каналов  $\text{Ca}^{2+}$  или мобилизации внутриклеточных запасов  $\text{Ca}^{2+}$ ) может приводить к активации фермента NO-синтазы, который катализирует синтез NO из L-аргинина и молекулярного кислорода. NO может оказывать цитотоксический эффект путем формирования комплекса NO — железо с рядом ферментов, включая митохондриальную цепь транспорта электронов, окисления тиоловых групп белков и нитрования ДНК. NO опосредованно может приводить к гибели клеток путем формирования мощного окислителя пероксинитрита ( $\text{ONOO}^-$ ), образующегося в результате реакции NO с  $\text{O}_2^{\cdot-}$ . Пероксинитрит разлагается с образованием свободных гидроксил радикалов ( $\text{OH}^{\cdot}$ ) и радикалов диоксида азота ( $\text{NO}_2^{\cdot}$ ), которые являются мощными активаторами ПОЛ. По данным литературы, пероксинитрит может инициировать сердечную дисфункцию при гипоксии/реоксигенации. С другой стороны, сосудистый NO как мощный вазодилататор и ингибитор агрегации тромбоцитов может быть полезным на ранних стадиях очаговой ишемии миокарда, что также способствует обеспечению притока крови к ишемической области [1].

#### СВОБОДНОРАДИКАЛЬНАЯ ГИПОТЕЗА АТЕРОСКЛЕРОЗА

В развитии атеросклероза, который является мультифакториальным заболеванием, центральную роль играют как повышенная концентрация холестерина крови, так и пролиферация гладкомышечных клеток. Атерогенез (изменения артериальной стенки) состоит из двух основных этапов.

Первый включает адгезию моноцитов на эндотелии, их миграцию в субэндотелиальное

пространство и дифференциацию в макрофаги. Эти клетки поглощают (окисляют) липопротеины низкой плотности (ЛПНП), в результате чего они трансформируются в «пенистые» клетки.

На втором этапе гладкомышечные клетки сосудов мигрируют из медиа в интиму и пролиферируют с формированием атеросклеротических бляшек.

Важность окислительного стресса в развитии атеросклероза широко обсуждается. Утверждают, что свободные радикалы принимают участие в развитии атерогенного процесса начиная от эндотелиальной дисфункции интактных сосудистых стенок вплоть до разрыва богатых липидами атеросклеротических бляшек, что приводит к острым инфарктам миокарда или внезапной смерти [1].

### ОКИСЛЕНИЕ ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

Хотя точные механизмы атерогенеза окончательно не изучены, полагают, что окислительная модификация ЛПНП является критическим фактором атерогенеза и развития ишемической болезни сердца [1].

ЛПНП могут подвергаться окислительной модификации основными типами клеток артериальной стенки, в том числе эндотелиальными клетками, гладкомышечными клетками и макрофагами путем внеклеточного выделения АФК. При этом образуются гидроксильные радикалы, которые могут инициировать перекисное окисление длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот в молекуле ЛПНП, что приводит к увеличению сопряженных диенов и гидроперекисных радикалов липидов (LOO<sup>•</sup>). Этот процесс является цепным, таким образом, LOO<sup>•</sup> могут «атаковать» соседние жирные кислоты, инициируя полную фрагментацию цепей жирных кислот. Высоко реакционные продукты затем накапливаются в ЛПНП, в том числе малоновый диальдегид и лизофосфатиды. Эти продукты вступают в реакцию с аминокислотной цепью апопротеина В-100 и модифицируют его, формируя новые эпитопы, которые не распознаются рецепторами ЛПНП. Окисленные ЛПНП (OxLDL) жадно захватываются субэндотелиальными макрофагами с помощью фагоцитарных рецепторов макрофагов. Не модифицированные ЛПНП не распознаются данными рецепторами. Через фагоцитарные рецепторы макрофагов неограниченное количество модифицированных ЛПНП поглощается моноцитами/макрофагами, которые являются «пенистыми» клетками в артериальной интиме. Накопление пенистых клеток, нагруженных ЛПНП, под артериальным эндотелием закладывает основу для «жировых полосок» — первых гистопатологических доказательств развития атеросклеротической бляшки. Окисленные ЛПНП также стимулируют высвобождение пролиферативных моноцитов — фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкина-1 $\beta$ , что приводит к пролиферации гладкомышечных клеток. Формирование

коллагена и эластина гладкомышечными клетками лежит в основе формирования бляшки и, в конечном счете, фиброза. Липид пероксиды также ингибируют синтез простаглицина, обладающего свойствами антитромбоцитарной агрегации, что может приводить к адгезии и агрегации тромбоцитов. Высвобождение тромбоцитами фактора роста в дальнейшем приводит к пролиферации гладкомышечных клеток и миграции в интиму. Кроме того, агрегация тромбоцитов лежит в основе формирования тромба.

ЛПНП, модифицированные в процессе окисления (OxLDL), обладают дополнительно атерогенными и провоспалительными свойствами. Они стимулируют экспрессию факторов эндотелиальными клетками (фактора, стимулирующего колонии макрофагов (M-CSF), фактора, стимулирующего колонии гранулоцит макрофаг (GM-CSF) и протеина-1 хемотаксиса моноцитов (MCP-1)), а также цитотоксический эффект этих клеток. OxLDL ингибируют подвижность макрофагов и являются хемотаксическими для моноцитов. Кроме того, OxLDL обладают высокой иммуногенностью, образуя иммунные комплексы в стенке артерий, которые могут захватываться макрофагами. Антитела против окисленных ЛПНП были обнаружены при атеросклеротических изменениях у кролика. Плазма кроликов и человека содержит аутоантитела, которые реагируют с некоторыми формами окисленных ЛПНП. Атеросклеротически пораженная аорта человека содержала пероксиды липидов и их уровень коррелировал со степенью атеромы. В крови человека также детектировали OxLDL, а повышенные уровни перекисей были обнаружены у диабетиков, курильщиков и пациентов с ишемической болезнью [1].

### РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

С момента открытия роли NO как вазодилатора наблюдается интерес к этому веществу. NO присущи различные физиологические функции, включая практически все ткани. NO синтезируется в сердце как индуцированной, так и конститутивной (эндотелиальной) синтазой оксида азота (iNOS и cNOS соответственно). cNOS присутствует в коронарном эндотелии, эндокарде, и, в отличие от гладкомышечных клеток сосудов, также локализуется в миокарде [1]. iNOS присутствует в эндокарде и миокарде, а также в гладкомышечных клетках сосудов.

Физиологические образования NO при помощи cNOS в эндотелии является важным процессом в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы. Несмотря на четкие биохимические и молекулярно-биологические доказательства наличия iNOS-белка в гладкомышечных клетках сосудов человека, определяющий вклад в патофизиологические изменения менее выражен. Был продемонстрирован дуальный противоположный

эффект экспрессии iNOS в сердечно-сосудистой системе. NO вызывает расслабление миоцитов и играет важную роль в регуляции коронарного кровообращения и сократимости миокарда. Кроме того, было признано, что NO при ингибировании агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов может защищать эндотелиальные клетки от повреждения. Избыточное образование NO в стенках кровеносных сосудов связано с расширением сосудов, а также устойчивостью к стимулам констриктора. Тем не менее было показано, что повреждение клеток эндотелия и повышенная проницаемость сосудов могут возникнуть в результате увеличения синтеза NO. Кроме того, гиперэкспрессия iNOS связана с дисфункцией и повреждением тканей при многих острых и хронических заболеваниях сердечно-сосудистой системы, которые характеризуются воспалительными реакциями. Существуют биохимические и функциональные доказательства, подтверждающие роль iNOS в вазодилатации и гипотензии у пациентов с септическим шоком.

Полагают, что атерогенез также является хроническим воспалительным заболеванием стенок сосуда. Таким образом, при этих условиях после воздействия эндотоксинов и некоторых цитокинов (TNF  $\alpha$ , ИЛ-1) экспрессия iNOS в эндотелиальных клетках сосудов, гладкомышечных клетках, эндокарде и макрофагах, локализованных в стенках сосудов, приводит к удлинению синтеза большого количества NO, а также повреждению эндотелия клетки или ее дисфункции. Первоначальная гипотеза вредного воздействия

NO была основана на его свободнорадикальной природе и его высокой реакционной способности. NO диффундирует и может попадать в соседние клетки, где вступает в реакцию с железо-серным центром ряда важных ферментов митохондриальной электрон-транспортной цепи и/или рибонуклеотидредуктазой (фермент, необходимый для синтеза ДНК). В последнее время было высказано предположение, что iNOS экспрессируется в атеросклеротической аневризме аорты человека и в мегакариоцитах больных атеросклерозом [1]. Кроме того, проведенные исследования показывают, что избыточное образование NO в сердце человека может снижать сократительную способность и расслабление в фазе диастолы.

Основываясь на анализе литературы, можно предположить, что эффект NO в модуляции сердечно-сосудистой системы, вероятно, является результатом баланса между пользой гемодинамических эффектов и цитотоксичностью. Дальнейшие исследования, вероятно, будут направлены на выяснение причин, которые позволяют объяснить, почему нормальное физиологическое образование NO является необходимым для реализации защитной функции сердечно-сосудистой системы и может предотвратить образование атером, в то время как избыточное образование NO после экспрессии iNOS является потенциально опасным.

Исходя из вышеизложенного, усилия ученых необходимо направить на изучение процессов ингибирования повреждений, индуцированных свободными радикалами.

#### Литература

1. *Mimić-Oka J., Simić D. V., Simić T. P.* Free Radicals in cardiovascular disease // Series Med. and Biol.— 1999.— Vol. 6, № 1.— P. 11–22.
2. *Казимирко В. К., Мальцев В. И.* Функция ненасыщенных жирных кислот в организме // Здоров'я України.— 2004.— № 95.— С. 38–46.
3. *Hammond E. G., White P. J.* A Brief History of Lipid Oxidation // J. of the Am. Oil Chemists Society.— 2011.— Vol. 88, № 7.— P. 891–897.
4. *Fang Y.-Z., Yang S., Wu G.* Free Radicals, Antioxidants, and Nutrition // Nutrition.— 2002.— Vol. 18.— P. 872–879.
5. Биохимия: учеб. для вузов. // Под ред. Е. С. Северина.— М.: Слово, 2003.— 779 с.
6. *Freidovich I.* Fundamental aspects of reactive oxygen species, or what's the matter with oxygen? // Ann. N. Y. Acad. Sci.— 1999.— Vol. 13.— P. 893–895.
7. Free radicals Mitochondria and Oxidized Lipids. The Emerging Role in Signal Transduction in Vascular Cells / J. Gutierrez, Sc. W. Ballinger, V. H. Darley-Usmar, A. Landav // Circ. Res.— 2006.— Vol. 99.— P. 924–932.
8. Effect of transient ischemia on free fatty acids and phospholipids in the gerbil brain. Lipid peroxidation as a possible cause of postischemic injury / S. Yoshida, M. Ikeda, R. Busto et al. // J. of Neurosurgery.— 1980.— Vol. 53, № 3.— P. 323–331.

### БИОЛОГІЧНА РОЛЬ ВІЛЬНИХ РАДИКАЛІВ У РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ

Г. О. СИРОВА, Ф. С. ЛЕОНТЬЄВА, І. В. НОВІКОВА, С. В. ІВАННІКОВА

**Показано роль вільних радикалів у розвитку патологічних станів. Розглянуто аспекти впливу вільних радикалів на фізіологічні процеси. Описано значення активних форм кисню у розвитку кардіоваскулярних захворювань, представлено вільнорадикальну гіпотезу розвитку атеросклерозу.**

*Ключові слова: перекисне окислення ліпідів, активні форми кисню, вільні радикали.*

**BIOLOGICAL ROLE OF FREE RADICALS  
IN DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL STATES**

A. O. SYROVAYA, F. S. LEONTIEVA, I. V. NOVIKOVA, S. V. IVANNIKOVA

**The role of free radicals in development of pathological states is shown. The aspects of influence of free radicals on physiological processes are featured. The significance of active forms of oxygen in development of cardiovascular diseases is described. Free radical hypothesis of atherosclerosis development is presented.**

*Key words: lipid peroxidation, active forms of oxygen, free radicals.*

Поступила 15.05.2012