

# ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС, ВОСПАЛЕНИЕ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ — КЛЮЧЕВЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

*О.Я. Бабак, И.И. Топчий*

*Институт терапии им. А.Т. Малой АМН Украины, Харьков*

**Ключевые слова:** атеросклероз, холестерин, ангиотензин II, макрофаги, цитокины, оксид азота, хроническая почечная недостаточность.

Сердечно-сосудистые заболевания — основная причина смертности в общей популяции и не удивительно, что они, главным образом, приводят к смерти пациентов с хроническими заболеваниями почек. Отличным от популяционных исследований является количество сердечно-сосудистых осложнений и кардиальной смертности в различных возрастных группах уремиических пациентов. Установлено, что кардиальная смертность у находящихся на диализе больных в возрасте до 45 лет в 100 раз превышает таковую у остального населения. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний даже у пожилых пациентов в терминальной стадии почечной недостаточности в 5 раз выше, чем в общей популяции [18]. Эти данные свидетельствуют о том, что развитие сердечно-сосудистых заболеваний значительно ускоряется при прогрессирующем снижении функции почек. Многие пациенты, начинающие лечение программным гемодиализом уже имеют ишемическую болезнь сердца или другие поражения сосудистой системы [7]. Эти результаты вызывают необходимость проведения исследований относительно специфичных особенностей, которые приводят к ускорению атерогенеза при почечной недостаточности. В прошлом десятилетии многочисленные эпидемиологические исследования были посвящены определению факторов, которые способствуют высокому уровню сердечно-сосудистой смертности у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Было показано, что такие традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, как гипертония и гиперхолестеринемия, не имеют глобального значения у пациентов, находящихся на лечении методом диализа [9, 13, 49]. Более существенными чем общепри-

знанные являются «нетрадиционные» факторы риска, к которым относятся:

1. Воспаление, регистрируемое повышенным уровнем концентрации С-реактивного протеина (СРП).

2. Нарушения белкового питания. Пациенты с более низкими концентрациями белка в крови имеют более высокий риск смертности, который повышается со степенью выраженности гипоальбуминемии.

3. Гипергомоцистеинемия, которая часто встречается при нарушении функции почек.

4. Анемия, которая существенно влияет на ремоделирование сердечно-сосудистой системы гораздо раньше наступления хронической почечной недостаточности.

5. Почечная заместительная терапия — длительное применение катетера для сосудистого доступа и использование диализных мембран.

Вместе с тем патогенез синдрома, который объединяет уремию, воспаление, белковую недостаточность и анемию с увеличением сердечно-сосудистых осложнений еще изучен недостаточно. Несомненно одно — все эти факторы способствуют или есть причиной дисфункции эндотелия с последующим развитием атеросклероза и в настоящее время предполагается, что связующим звеном в такой цепи является увеличенный окислительный стресс (ОС). Окислительная нагрузка, усиленное окисление белка, липидов и углеводов повышаются вместе с прогрессированием нефропатии и приводят к ускоренному развитию атеросклероза.

## *Механизмы развития окислительного стресса*

В 1989 г. Даниел Стейнберг и соавторы предложили гипотезу, в соответствии с которой атероген-

ность липопротеинов низкой плотности (ЛНП) значительно увеличивается при окислительной модификации [51]. Исследования, проведенные на кроликах, которых кормили холестерином, показали участие ЛНП в индукции окислительного стресса. В аортах гиперхолестеринемических кроликов было значительно больше пероксидов, чем в аортах животных контрольной группы [28]. Инкубация культивируемых изолированных артерий с окисленными ЛНП (ОкЛНП) или Lp (a), стимулировала формирование  $O_2^-$  [21]. Индуцированный ОкЛНП окислительный стресс приводит к эндотелиальной дисфункции, нарушению сосудистого тонуса и атеросклерозу [41]. Ключом к пониманию роли ОС в развитии атеросклероза может быть влияние ОкЛНП на апоптоз клетки — ОкЛНП стимулируют апоптоз в HUVEC и в гладкомышечных клетках изолированных аорт [17, 18, 35].

Окислительные процессы происходят преимущественно в митохондриях — митохондриальный фермент цитохромоксидаза ответственен за метаболизм 90% кислорода человека. Такой фермент передает четыре электрона кислороду в совместной реакции, в результате которой образуется две молекулы воды. Этот сложный фермент содержит четыре окислительно-восстановительных центра, каждый из них содержит один электрон. Когда все четыре окислительно-восстановительных центра редуцированы, одновременная передача четырех электронов к молекуле кислорода происходит без промежуточных этапов, ограничивая таким образом синтез промежуточных звеньев реактивного кислорода. Однако небольшая часть (от 1 до 2%) этой реакции проходит через промежуточное звено с формированием свободных радикалов [42]. В ответ на эти изменения у млекопитающих развились многочисленные внутриклеточные антиоксидантные ферментные системы, водо- и жирорастворимые скавенджеры свободных радикалов, которые могут удалять эту промежуточную разновидность кислорода прежде, чем они причинят окислительное повреждение жизненно важных клеточных компонентов и нарушение функции клетки. В то время как митохондрии, преобладающий источник «случайного» окислительного стресса, фагоциты «преднамеренно» используют высокий уровень кислорода для иммунной защиты против болезнетворных организмов. При дыхательном взрыве фагоцитов, как известно, используется четыре фермента (NADPH-оксидаза, супероксиддисмутаза, NO-синтазы и миелопероксидаза). В результате этой реакции для разрушения чужеродных микроорганизмов образуются промежуточный супероксидный анион, пероксид водорода, окись азота и гипохлорная кислота (НОС1). Не так давно идентифицирован дополнительный окислительный путь, с помощью которого фагоциты преобразовывают нитрит в хлорид азота и диоксид азота, используя ферменты миелопероксидазу или НОС1 непосредственно [16]. Окислительно измененные ЛНП захватываются фагоцитарными рецепторами, что приводит к образованию моно-

цитов в пенистые клетки, одному из первых шагов в атеросклеротическом процессе.

Каждый из этих полученных фагоцитом оксидантов может способствовать тканевому повреждению. В то же время недавние исследования подчеркнули важность катализирующегося миелопероксидазой хлорирования окислительных реакций. Миелопероксидаза (МПО) — один из наиболее распространенных белков в фагоцитах, составляющий приблизительно 5% белков в нейтрофилах и 1% белка в моноцитах. МПО быстро выделяется в ответ на стимуляцию и катализирует образование гипохлорной кислоты в присутствии пероксида водорода, при этом  $H_2O_2$ , секретлируемая активированными нейтрофилами, фактически преобразуется в НОС1 [20]. Гистологический анализ атеросклеротической ткани идентифицировал в пенистых макрофагах каталитически активную миелопероксидазу [14], конечные продукты окисления тирозина были найдены в окислительно измененных ЛПН и в атеросклеротической бляшке [21, 28]. Эти фагоцитуправляемые реакции выдвигаются на передний план в развитии окислительного стресса и атеросклероза. В популяционных исследованиях установлена корреляционная взаимосвязь между повышением индекса клеток белой крови, быстро прогрессирующим атеросклерозом и коронарным синдромом [11]. Окислительный стресс (или обусловленное оксидантами тканевое повреждение) развивается, когда синтез оксидантов превышает локальную антиоксидантную способность. При этом происходит окисление макромолекул, включая белки, липиды, углеводы и ДНК. Во всех цитированных исследованиях использование антиоксидантов (витаминов С и Е или бутилированного гидрокситолуена) предотвращало индукцию апоптоза. Помимо окислительного повреждения ОкЛНП и ангиотензин II (Анг-II) стимулируют пролиферацию эндотелиальных клеток [12, 48].

#### **Окислительный стресс и воспаление**

Воспаление — обычный признак прогрессирующих нефропатий и хронической почечной недостаточности (ХПН). Установлено, что 30—50% пациентов с хронической почечной недостаточностью имеют серологическое свидетельство активного воспалительного процесса [52]. Повышенный уровень СРП, непрямого маркера острой фазы воспаления, является косвенным показателем увеличенной активации лейкоцитов и повышенного уровня окисленных продуктов. Ward и McLeish сообщили о том, что фагоцитарные клетки при уремии синтезируют увеличенное количество кислородных радикалов и цитокинов [44, 57]. Повышение уровня СРП в плазме — один из признаков цитокинуправляемого (особенно с участием IL-6) острофазового воспалительного ответа. Клиническое значение СРП у пациентов, находящихся на лечении методом диализа, было хорошо доказано в ряде недавних исследований. Показано, что повышение СРП является прогностическим фактором небла-

гоприятных клинических результатов и увеличения кардиоваскулярной смертности [39]. При сахарном диабете взаимодействие конечных продуктов гликолиза с их рецепторами также приводит к увеличению синтеза IL-6 и СРП [6]. Периодическое повышение уровня IL-6 и СРП при гемодиализе предполагает, что специфичные процессы, обусловленные плохой совместимостью с мембранами диализатора, постоянные клинические или субклинические инфекции могут быть весомой причиной хронического воспаления у больных с ХПН. Понятно, что инфекционные поражения и другие факторы хронического воспаления могут непосредственно влиять на смертность, независимо от атеросклеротического процесса. Тем не менее имеющиеся данные позволяют связать воспаление (проявляющееся увеличением СРП) и окислительный стресс при заболеваниях почек [39]. Установлена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем СРП в плазме и плазменным уровнем  $\alpha$ -токоферола, что свидетельствует об истощении содержания антиоксидантов при воспалении. Однако требуются еще исследования, чтобы твердо установить патофизиологические связи между воспалением и окислительным стрессом при прогрессирующих нефропатиях и определить, является ли окислительное повреждение непосредственным фактором ускорения сердечно-сосудистых осложнений у больных с поражением почек.

#### **Окислительный стресс и гипоальбуминемия**

Гипоальбуминемия может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний и смертности в связи с уменьшением антиоксидантной защиты, приводить к значительному окислительному повреждению. Как указано выше, внутриклеточная среда поддерживается в физиологическом состоянии путем выделения целого комплекса энзимных факторов защиты против окислительного повреждения. Напротив, во внеклеточной жидкости в основном содержится намного меньше подобных антиоксидантов [24]. В плазме наиболее существенный антиоксидантный эффект обеспечивается тиоловыми группами, которые большей частью расположены в молекулах белка. Концентрация этих тиоловых частиц составляет 500 пмоль/л. Тиоловые группы принимают участие в сквенджер-механизме хлорноватистой кислоты и других окислителей [25]. Хотя аскорбат является существенным внеклеточным антиоксидантом, белок через его тиоловые группы обеспечивает в количественном выражении почти в десять раз большую антиоксидантную защиту [30]. Установлено, что молекулы белка ингибируют зависимое от ионов меди генерирование гидроксильных радикалов и перекисление липидов. Кроме того, показано, что дополнительно к активным антиоксидантным свойствам белка, он функционирует как «сорбент-самоубийца», селективно окисляясь различными оксидантами и предотвращая окислительное повреждение липопротеинов и стенки со-

судов [17, 25]. Эти наблюдения формируют фундамент для объяснения патофизиологической связи гипоальбуминемии с повышением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХПН [36, 54]. Согласно этой гипотезе, при сниженной белковообразующей функции, недостаточном поступлении белка с пищей и низкой плазменной его концентрации значительно снижена плазменная антиоксидантная способность из-за уменьшения содержания тиоловых групп. Положительная корреляция между антиоксидантной способностью плазмы и концентрацией сывороточного альбумина у пациентов с нефротическим синдромом поддерживают эту точку зрения [15].

Гипотеза «окислительный стресс — сосудистое повреждение» предполагает, что комбинация «воспаление — гипоальбуминемия» имеет синергичное влияние на риск сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку воспаление приводит к увеличенному синтезу окислителей лейкоцитами, а гипоальбуминемия — к снижению способности удаления этих окислителей. Точно так же, когда наблюдается гипоальбуминемия из-за уменьшенного поступления белка с пищей или вследствие болезни и анорексии, окислительный стресс может усиливаться из-за уменьшения поступления таких экзогенных антиоксидантов, как аскорбат и  $\alpha$ -токоферол.

#### **Взаимодействие между окисленными ЛНП и Анг-II**

Накопление ОкЛНП в атеросклеротических бляшках — известный этап в развитии атеросклероза [55]. Однако только недавно стало известно, что при атеросклерозе у человека и у обезьян с гиперхолестеринемией в артериях вместе с оседлыми макрофагами содержится большое количество Анг-II [43]. Помимо этого, имеются экспериментальные доказательства, что они взаимодействуют друг с другом, влияя на биологию сосудистой стенки и развитие атеросклероза. За последние годы получены подтверждения, что Анг-II — мощный стимулятор продукции радикалов кислорода в сосудистой стенке, способствующий таким образом развитию эндотелиальной дисфункции и воспалению [19, 50]. В исследованиях на культуре гладкомышечных клеток крыс получено экспериментальное доказательство образования  $O_2^-$  при стимуляции Анг-II. Показано, что Анг-II-индуцированное образование  $O_2^-$  опосредуется мембраносвязанной НАД(Ф)-оксидазой [19]. Установлено, что Анг-II стимулирует образование  $O_2^-$  и в эндотелиальных клетках, и в других тканях [38, 40]. Многочисленные исследования продемонстрировали, что Анг-II стимулирует формирование НАД(Ф)-оксидазозависимого  $O_2^-$  в сосудах через рецепторы  $AT_1$ . В культивируемых гладкомышечных клетках, ЛНП также индуцировали экспрессию  $AT_1$  рецепторов [40]. Таким образом, ЛНП может сенсibilизировать сосудистую ткань к Анг-II. С другой стороны, экспрессия рецепторов LOX-1 и поступление ОкЛНП в эндотелиальные клетки пупочной вены человека (HUVES) усиливается

Анг-II [38]. Результаты клинических исследований также показали, что Анг-II и ОкЛНП усиливают влияние друг друга — ингибиторы АПФ оказывают специфическое положительное влияние на эндотелиальные функции у пациентов с гиперхолестеринемией и высокими уровнями ЛНП [12, 37]. Косвенное доказательство Анг-II-индуцированного формирования  $O_2^-$  in vivo у людей получено при использовании метода плетизмографии предплечья, который позволяет непосредственно измерять Анг-II-индуцированные вазомоторные реакции. Вазоконстрикторное влияние Анг-II в человеческом предплечье увеличивалось при ингибировании NO и уменьшалось в течение инфузии витамина C [22]. Таким образом, формирование Анг-II-индуцированного  $O_2^-$  сказывается на метаболизме NO и биологии клетки, потенциально способствуя развитию атеросклероза.

#### **Эндотелиальная дисфункция как предиктор атеросклероза при заболеваниях почек**

Одним из главных достижений в медицине в течение прошлых двух десятилетий было открытие, что сосудистый эндотелий — не просто полупроницаемая перегородка, а очень активный орган с эндокринными и паракринными функциями [1, 32]. Применительно к заболеваниям сердечно-сосудистой системы наиболее важными функциями эндотелия является выделение расслабляющих, суживающих факторов и антиагрегационных субстанций. Характерные представители расслабляющих факторов — оксид азота (NO) и простагландин ( $PGI_2$ ), которые оказывают также дезагрегационное влияние на клетки крови. Эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF) — другое сосудорасширяющее средство, выделяемое эндотелием. Эндотелин-1 (ЭТ-1) и тромбоксан ( $TXA_2$ ) — пока наиболее хорошо изученные эндотелиальные вазоконстрикторы.

Эндотелиальная дисфункция, чувствительный индикатор сердечно-сосудистых заболеваний [2], предсказывает прогноз заболевания [36] и тесно связана с развитием атеросклероза [22]. Термин «эндотелиальная дисфункция» может быть применен к потере любой из многочисленных функций эндотелия, однако в контексте сосудистых заболеваний эндотелиальная дисфункция обычно описывает уменьшение способности сосудов к расширению, особенно сниженную NO активность эндотелия [3]. Вероятно, что самый важный механизм, ведущий к уменьшению NO-продуцирующей активности — увеличенное формирование радикалов кислорода. Супероксидный анион  $O_2^-$  захватывает NO с образованием пероксинитрита ( $ONOO^-$ ), который является довольно устойчивым соединением, но может и перегруппироваться с формированием нитрата и очень реактивного  $OH^-$  [23]. В многочисленных исследованиях показана тесная связь эндотелиальной дисфункции с атеросклерозом и повышение формирования  $O_2^-$  при гиперхолестеринемии и атеросклерозе [4, 41]. Действительно, эндотелиальная дисфункция обнаруживается

у больных с гиперхолестеринемией уже при начальных проявлениях развития атеросклероза посредством определения сниженного кровотока в предплечьях [5, 58]. Необходимо отметить, что эндотелиальная дисфункция встречается в артериях и без видимых характерных проявлений атеросклеротических поражений, таких, как жирные полосы или формирование бляшки. Ввиду многочисленных эндокринных и паракринных функций эндотелия актуален вопрос: является ли эндотелиальная дисфункция просто чувствительным индикатором сердечно-сосудистых заболеваний или активным участником и этапом патофизиологии атеросклероза.

Атеросклероз — термин, применимый для ряда заболеваний, при которых артериальная стена становится утолщенной и теряет эластичность, не статическое состояние, а динамичный процесс, отражающий в течение десятилетий изменения в артериях от интактных до чрезвычайно поврежденных, с разрывами склеротических бляшек; процесс с различными стадиями, которые отмечаются одновременно у одного индивидуума. Важные этапы атерогенеза включают увеличение эндотелиальной проницаемости, экспрессию рецепторов адгезивных молекул, прилипание и иммиграцию моноцитов, формирование пенных клеток, жирных полосок, миграцию гладкомышечных клеток, формирование бляшки и наконец разрыв бляшки с формированием тромба. Более ранние концепции патофизиологии атеросклероза базировались на наличии начального повреждения, ведущего к повреждению интимы с последующим механизмом репарации (гипотеза «реакция на повреждение»). Сегодня мы знаем, что даже в макроскопически интактных артериях происходят события, которые лучше всего могут быть определены как хронический воспалительный процесс [45, 46].

Аргументы, которые поддерживают гипотезу хронического воспаления при атеросклерозе, включают следующее: клетки, которые находят при ранних атеросклеротических поражениях, являются типичными воспалительными клетками (моноциты/макрофаги и Т-лимфоциты); при начальном атеросклерозе обнаруживается увеличенное содержание радикалов кислорода в стенках сосудов, так же как и увеличенная активность липооксигеназы; атеросклероз связан с увеличенными серологическими уровнями параметров воспаления; атеросклеротическая артерия продуцирует различные гидролазы, адгезивные молекулы, цитокины и факторы роста, характерные для хронического воспаления. Кроме того, клинические исследования ясно показали сильную корреляционную зависимость между маркерами воспаления и клиническими результатами у больных с коронарной болезнью сердца [26, 29, 37]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция (характеризующаяся увеличенной эндотелиальной проницаемостью, экспрессией адгезивных молекул, прилипанием и миграцией моноцитов) может быть обнаружена

ружена на очень ранних стадиях артериосклероза. Например, в одном из исследований толщина стенки сосудов и формирование бляшки общей сонной артерии у 34 мужчин с артериосклерозом коррелировала с потокзависимой дилатацией (FMD) плечевой артерии. Значительная отрицательная корреляция FMD с толщиной общей сонной артерии поддерживает концепцию, что эндотелиальная дисфункция тесно связана с атерогенезом [22]. В другом исследовании установлена тесная связь между эндотелийзависимой вазомоторной реакцией коронарных артерий на ацетилхолин и FMD в плечевой артерии [5]. Влияние эндотелиальной дисфункции на прогноз заболевания показано в исследовании клиники Мейо: эндотелиальная дисфункция коронарных артерий — предиктор будущих сердечно-сосудистых событий у больных с коронарной болезнью сердца [53]. Одним из последних доказательств влияния Анг-II индуцированного окислительного стресса на эндотелиальную дисфункцию является исследование этой взаимосвязи у больных с вазоренальной артериальной гипертензией [29]. У этих пациентов с активированной ренин-ангиотензиновой системой и эндотелиальной дисфункцией, реакция кровотока предплечья на ацетилхолин, эндотелийзависимое сосудорасширяющее средство, была оценена до и после пластической операции на сосудах почечной артерии. Кровоток в предплечье в ответ на ацетилхолин был меньше у пациентов с вазоренальной гипертензией, чем в группе контроля. После пластики сосудов кровотока в предплечье в ответ на ацетилхолин у этих больных повысился.

Обращает внимание тот факт, что пластическая операция на сосудах привела к уменьшению содержания в сыворотке малонового диальдегида и модифицированных ЛНП — показатель окислительного стресса, который положительно коррелировал с эндотелиальной дисфункцией. Авторы заключают, что чрезмерный окислительный стресс способствует развитию эндотелиальной дисфункции при вазоренальной артериальной гипертензии.

Таким образом, у больных с прогрессирующими заболеваниями почек увеличение образования кислородных радикалов приводит к эндотелиальной дисфункции. Эндотелий — мишень окислительного стресса, который уменьшает эндотелийзависимую вазодилатацию, усиливает скорость протекания клеточных процессов и ускоряет их апоптоз. Однако эндотелий также вносит вклад в сосудистое воспаление, потому что является одним из источников образования  $O_2^-$ . Наряду с другими факторами Анг-II и ОкЛНП — важные стимулы формирования кислородных радикалов в сосудистой стенке, развития эндотелиальной дисфункции и пролиферации клеток у больных с заболеваниями почек. При прогрессировании почечной недостаточности в связи с нарушением выделительной функции почек в крови и непосредственно в тканях накапливается множество растворенных веществ. Vanholder et al. недавно продемонстрировали, что ряд таких веществ могут способствовать сосудистому повреждению при уремии, включая белки комплемента, цитокины, фосфаты, оксалаты и диметил-аргинин [56].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца — эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Укр. тер. журн.— 2004.— № 1.— С. 14—22.
2. Лутай М.И., Слободской В.А. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: Значение и возможные пути коррекции. Часть 2. Дисфункция эндотелия — ключевое звено патогенеза сердечно-сосудистой патологии и возможные пути ее коррекции (роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) // Укр. кардіол. журн.— 2001.— № 4.— С. 91—96.
3. Малая А.Т., Корж А. Б., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы.— Харьков: Торсинг, 2002.— 432 с.
4. Сигоренко Б.А., Затеищиков Д.А. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений // Кремлевская медицина. Клин. вестн.— 1999.— № 2.— С. 18—24.
5. Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D. et al. Close Relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations // J. Am. Coll. Cardiol.— 1995.— Vol. 26.— P. 1235—1241.
6. Arici M., Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? // Kidney Int.— 2001.— Vol. 59.— P. 407—414.
7. Baigent C., Burbury K., Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure // Lancet.— 2000.— Vol. 356.— P. 147—152.
8. Baynes J.W., Monnier V.M. The Maillard reaction in aging diabetes and nutrition // Prog. Clin. Biol. Res.— Vol. 304, N 1.— P. 410.— 1989.
9. Becker B.N., Himmelfarb J., Henrich W.L., Hakim R.M. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: A hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors // J. Am. Soc. Nephrol.— 1997.— N 8.— P. 475—486.
10. Boaz M., Smetana S., Weinstein T. et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end stage renal disease (SPACE): Randomised placebo-controlled trial // Lancet.— 2000.— Vol. 356.— P. 1213—1218.
11. Brown D.W., Giles W.H., Croft J.B. White blood cell count: An independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort // J. Clin. Epidemiol.— 2001.— Vol. 54.— P. 316—322.
12. Cashin Hemphill L., Holmvang G., Chan R.C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: No answer yet. QUIET Investigators. QUIET Ischemic Event Trial // Am. J. Cardiol.— 1999.— Vol. 83.— P. 43—47.
13. Cheung A.K., Sarnak M.J., Yan G. et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients // Kidney Int.— 2000.— Vol. 58.— P. 353—362.

14. Daugherty A., Dunn J.J., Rateri D.L., Heinecke J.W. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions // *J. Clin. Invest.*— 1994.— Vol. 94.— P. 437—444.
15. Dogra G., Ward N., Croft K.D. et al. Oxidant stress in nephrotic Syndrome: Comparison of F<sub>2</sub>-isoprostanes and plasma antioxidant potential // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2001.— Vol. 16.— P. 1626—1630.
16. Eiserich J.P., Hristova M., Cross C.E. et al. Formation of nitric oxide-derived inflammatory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils // *Nature.*— 1998.— Vol. 391.— P. 393—397.
17. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end-stage renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 1996.— N 7.— P. 728—736.
18. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardio-vascular disease in chronic renal disease // *Am. J. Kidney Dis.*— 1998.— Vol. 32 (Suppl).— P. 112—119.
19. Griendling K.K., Minieri C.A., Ollerenshaw J.D., Alexander R.W. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells // *Circ. Res.*— 1994.— Vol. 74.— P. 1141—1148.
20. Harrison J.E., Schultz J. Studies on the chlorinating activity of myeloperoxidase // *J. Biol. Chem.*— 1976.— Vol. 251.— P. 1371—1374.
21. Hazen S.L., Heinecke J.W. 3-chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima // *J. Clin. Invest.*— 1997.— Vol. 99.— P. 2075—2081.
22. Hashimoto M., Eto M., Akishita M. et al. Correlation between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 1999.— Vol. 19.— P. 2795—2800.
23. Halliwell B., Zhao K., Whiteman M. Nitric oxide and peroxynitrite. The ugly, the uglier and the not so good: A personal view of recent controversies // *Free Radic. Res.*— 1999.— Vol. 31.— P. 651—669.
24. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. The antioxidants of human extra-cellular fluids // *Arch. Biochem. Biophys.*— 1990.— Vol. 280.— P. 1—8.
25. Halliwell B. Commentary: Albumin—An important extracellular antioxidant? // *Biochem. Pharmacol.*— 1988.— Vol. 37.— P. 569—571.
26. Harb T.S., Zareba W., Moss A.J. et al. Association of C-reactive protein and serum amyloid A with recurrent coronary events in stable patients after healing of acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.*— 2002.— Vol. 89.— P. 216—221.
27. Halliwell B. Vitamin C: Antioxidant or pro-oxidant in vivo? // *Free Rad. Res.*— 1996.— Vol. 25.— P. 439—454.
28. Heinecke J.W. Mass spectrometric quantification of amino acid oxidation products in protein: Insights into pathways that promote LDL oxidation in the human artery wall // *FASEB J.*— 1999.— Vol. 13.— P. 1113—1120.
29. Higashi Y., Sasaki S., Nakagawa K. et al. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— Vol. 346.— P. 1954—1962.
30. Hu M.L., Louie S., Cross C.E. et al. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma // *J. Lab. Clin. Med.*— 1993.— Vol. 121.— P. 257—262.
31. Ikizler T.A., Morrow J.D., Roberts L.T. et al. Plasma F<sub>2</sub> isoprostane levels are elevated in chronic hemodialysis patients // *Clin. Nephrol.*— 2003.— Vol. 21.— P. 14—19.
32. Inagami T., Naruse M., Hoover R. Endothelium as an endocrine organ // *Ann. Rev. Physiol.*— 1995.— Vol. 57.— P. 171—189.
33. Lee S.H., Oe T., Blair I.A. Vitamin C-induced decomposition of lipid hydroperoxides to endogenous genotoxins // *Science.*— 2001.— Vol.— P. 292.— P. 2083—2086.
34. Lipid research clinics program: The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results // *JAMA.*— 1984.— Vol. 251.— P. 351—374.
35. Lonn E.M., Yusuf S., Dzavik V. et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: A study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE) // *Circulation.*— 2001.— Vol. 103.— P. 919—925.
36. Lowrie E.G., Lew N.L. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities // *Am. J. Kidney Dis.*— 1990.— Vol. 15.— P. 458—482.
37. Mancini G.B.J., Henry G.C., Macaya C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: The TREND (Trial on Reversing endothelial Dysfunction) study // *Circulation.*— 1996.— Vol. 94.— P. 258—265.
38. Morawietz H., Rueckschloss U., Niemann B. et al. Angiotensin II induces LOX-1, the human endothelial receptor for oxidized low density lipoprotein // *Circulation.*— 1999.— Vol. 100.— P. 899—902.
39. Nguen-Khoa T., Massy Z.A., Pascal De Bandt J. et al. Oxidative stress and haemodialysis: Role of inflammation and duration of dialysis treatment // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2001.— Vol. 16.— P. 335—340.
40. Nickenig G., Sachinidis A., Michaelsen F. et al. Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth muscle cells // *Circulation.*— 1997.— Vol. 95.— P. 473—478.
41. Ohara Y., Peterson T.E., Harrison D.O. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production // *J. Clin. Invest.*— 1993.— Vol. 91.— P. 2546—2551.
42. Papa S., Skulachev V.P. Reactive oxygen species, mitochondria, apoptosis, and aging // *Mol. Cell. Biochem.*— 1997.— Vol. 174.— P. 305—319.
43. Potter D.D., Sobey C.G., Tompkins P.K. et al. Evidence that macrophages in atherosclerotic lesions contain angiotensin II // *Circulation.*— 1998.— Vol. 98.— P. 800—807.
44. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.G. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 336.— P. 973—979.
45. Ross R., Glomset J.A. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis // *Science.*— 1973.— Vol. 180.— P. 1332—1339.
46. Ross R. Mechanisms of disease. Atherosclerosis: An inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.*— 1999.— Vol. 340.— P. 115—126.
47. Salomon R.G., Batyeva E., Kaur K. et al. Isolevuglandin-protein adducts in humans: products of free radical-induced lipid oxidation through the isoprostane pathway // *Biochim. Biophys. Acta.*— 2000.— Vol. 235.— P. 1485.— P. 225.
48. Sayre L.M., Sha W., Xu G. et al. Immunochemical evidence supporting 2-pentylpyrrole formation in proteins exposed to 4-hydroxy-2-nonenal // *Chem. Res. Toxicol.*— 1996.— N 9.— P. 1194—1201.
49. Sakata N., Imanaga Y., Meng J. et al. Increased advanced glycation end products in atherosclerotic lesions of patients with end-stage renal disease // *Atherosclerosis.*— 1999.— Vol. 142.— P. 67—77.
50. Sohn H.Y., Raff U., Hoffman A. et al. Differential role of angiotensin II receptor subtypes on endothelial O<sub>2</sub><sup>-</sup> formation // *Br. J. Pharmacol.*— 2000.— Vol. 131.— P. 667—672.
51. Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T.E. et al. Beyond cholesterol: Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity // *N. Engl. J. Med.*— 1989.— Vol. 320.— P. 915—924.

52. *Stenvinkel P.* Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient // *Blood Purif.*— 2001.— N.10.— P. 53—61.

53. *Suwaidi J.A., Hamasaki S., Higano S.T. et al.* Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction // *Circulation.*— 2000.— Vol. 101.— P. 948—954.

54. *Stenvinkel P., Heimburger O., Paultre F. et al.* Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure // *Kidney Int.*— 1999.— Vol. 51.— P. 1899—1911.

55. *Yla Herttuela S., Palinski W., Butler S.W. et al.* Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recogni-

zes epitopes of oxidized LDL // *Arterioscler. Thromb.*— 1994.— Vol. 14.— P. 32—40.

56. *Vanholder R., De Smet R., Vogeeler P. et al.* Uremic toxicity: present state of the art // *Int. J. Artif. Organs.*— 2001.— Vol. 24.— P. 695—725.

57. *Ward R.A., McLeish K.R.* Polymorphonuclear leukocyte oxidative burst is enhanced in patients with chronic renal insufficiency // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 1995.— Vol. 5.— P. 1697—1702.

58. *Zeiger A.M., Drexler H., Wollschlaeger H., Just H.* Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis // *Circulation.*— 1991.— Vol. 84.— P. 1984—1992.

## ОКИСНИЙ СТРЕС, ЗАПАЛЕННЯ І ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ — КЛЮЧОВІ ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ПРИ ПРОГРЕСУЮЧИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ НИРОК

О.Я. Бабак, І.І. Топчій

Результати досліджень останніх років свідчать про те, що артеріосклероз є запальним захворюванням. У його прискорений розвиток у хворих з прогресуючими нефропатіями робить внесок посилення вільнорадикальних реакцій. ЕндоТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ є раннім виявом цього процесу. Докази зв'язку уремії зі збільшенням окисного стресу і підвищенням ризику серцево-судинних ускладнень вимагають розробки нових терапевтичних підходів, спрямованих на запобігання наслідків уражень серцево-судинної системи при захворюваннях нирок. Логічно до кандидатів на таку терапію віднести відомі антиоксиданти вітамін С та вітамін Е. Однак призначення великих доз вітаміну С може призвести до прооксидантної і карциногенної дії, сприяти нагромадженню оксалатів. Призначення  $\alpha$ -токоферолу (вітаміну Е) — більш перспективна стратегія запобігання окисних ускладнень у пацієнтів із ХПН. Разом з тим, що маються до дійсного часу дані свідчать про суперечливі результати щодо того, чи є рівень вітаміну Е низьким, нормальним, чи навіть високим у пацієнтів з уремією. Проте, призначення  $\alpha$ -токоферолу пацієнтам з уремією майже завжди супроводжувалося поліпшенням біохімічних показників окисного стресу і — необхідно відзначити — зменшенням анемії, ймовірно внаслідок зниження окисно-опосередкованої деструкції еритроцитів. У 2000 році Boaz і співавтори опублікували результати дослідження (Secondary Prevention with Antioxidants of Cardiovascular Disease in End Stage Renal Disease — SPACE), в якому 196 пацієнтів, що знаходяться на лікуванні методом гемодіалізу, одержували плацебо чи  $\alpha$ -токоферол щодня протягом 519 днів. Це дослідження показало реальне зменшення кількості випадків інфаркту міокарда й інших серцево-судинних ускладнень у пацієнтів, що застосовували вітамін Е порівняно з пацієнтами, що одержували плацебо. Однак, незважаючи на поліпшення показників смертності від серцево-судинних захворювань у хворих при лікуванні гемодіалізом, показник загальної смертності в цих групах практично не відрізнявся. Більш того, призначення  $\alpha$ -токоферолу в пацієнтів без уремії не робило істотного впливу на плин захворювань серцево-судинної системи. Разом з тим, результати SPACE можуть бути аналогічними підсумкам Lipid Research Clinics Program, у ході виконання якої використання гіполіпідемічних засобів не призвело до поліпшення показників смертності від серцево-судинної патології, але дало змогу знизити захворюваність серця та судин. Тільки з застосуванням комбінованої гіполіпідемічної терапії і статинів було отримано значне зменшення серцево-судинної смертності. Якщо подібні результати будуть отримані при застосуванні антиоксидантної терапії в хворих на ХПН, ця гіпотеза одержить визнання.

## OXIDATIVE STRESS, INFLAMMATION AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION — THE KEY LINKS OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY AND PROGRESSIVE RENAL DISEASE

О.Я. Babak, I.I. Topchiy

The results of recent investigations show that atherosclerosis is inflammatory condition. In patients with progressive nephropathies the enhancing of free-radical reactions contributes its acceleration. Endothelial dysfunction is the early manifestation of this process. Evidences of uremia with oxidative stress increase and raise of cardiovascular injury risk call for the development of new therapeutic approaches, aimed on avoiding of cardiovascular system injuries' complications at renal diseases. It seems reasonable to add the well-known antioxidants vitamins C and E in such therapy. However administration of high doses of vitamin C can result in pro-oxidative and carcinogenic effects, and favour oxalates accumulation. Administration of alfa-tocopherol (vitamin E) — is more perspective strategy of prevention of oxidative complications in patients with CNP. At the same time, the up-to-date findings suggest

contradictory results if the levels of vitamin E are low, normal or even high in patients with uremia. However, alfa-tocopherol administration in patients with uremia is almost always accompanied with improvement of biochemical indices of oxidative stress and, noteworthy, with decrease of anaemia, probably due to decrease of oxidation-mediated red blood cells destruction. In 2000 Boaz et al. Published the results of the study (Secondary Prevention with Antioxidants of Cardiovascular Disease in End Stage Renal Disease — SPACE), where 196 patients on hemodialysis, received placebo or alfa-tocopherol during 519 days. This study showed the significant decrease of myocardial infarction cases and other cardiovascular complications in patients, who received vitamin E vs. those in patients on placebo. However in spite of improvement of cardiovascular mortality rate in patients on hemodialysis, the indices of overall mortality in these groups practically did not differ. Moreover, alfa-tocopherol administration in patients without uremia did not considerably influence on cardiovascular disease course. At the same time, the results of SPACE can be the same as the results of Lipid Research Clinics Program, where the use of hypolipidemic preparations did not result in the improvement of cardiovascular mortality, but made it possible to decrease cardiovascular morbidity. The decrease of cardiovascular mortality was achieved only when the combination of hypolipidemic therapy and statins was used. If the similar results will be obtained in result of the use of antioxidant therapy of patients with CNP, this hypothesis will prove to be recognised.