

В.К. Казимирко

Национальная медицинская академия последипломного образования
им. П.Л. Шупика, Киев

ПРИЧИНЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В работе представлен анализ причин неэффективности антиоксидантной терапии при атеросклерозе и ишемической болезни сердца.

Ключевые слова:

свободные радикалы, перекисное окисление липидов, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, антиоксиданты.

В число многих теорий патогенеза атеросклероза (их существует около 25) входит и перекисная гипотеза, в соответствии с которой важнейшим фактором атерогенеза является перекисное окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Эта теория послужила обоснованием необходимости назначения пациентам с атеросклерозом (Ат) и ишемической болезнью сердца (ИБС) антиоксидантов.

1. Результаты исследований эффективности антиоксидантов при Ат и ИБС

Известно, что к критериям реального противоатеросклеротического действия относят: 1) уменьшение поражения аорты при экспериментальном Ат; 2) уменьшение площади поражения крупных артерий у человека, выявляемое с помощью ангиографии; 3) снижение частоты фатальных и несмертельных кардиальных или мозговых исходов Ат. Результаты проведенных в последние десятилетия масштабных доказательных исследований показали, что антиоксиданты-витамины реальным антиатеросклеротическим действием не обладают. Они неэффективны как средства профилактики и лечения пациентов с Ат и ИБС [5]. Так, в исследовании HPS, длившемся 5,5 года, больные в среднем получали ежедневно 600 мг витамина Е, 250 мг витамина С и 20 мг β-каротина. Установлено, что количество конечных точек исследования в группах плацебо и комбинации этих витаминов статистически значимо не отличалось. Более того, отмечена тенденция к повышению числа сосудистых событий в группе, применявших антиоксиданты. В исследовании HOPE лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) или диабетом на протяжении 4,5 года получали витамин Е (400 МЕ/сут), который не оказал влияния как на первичные (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и смерть от ССЗ), так и на какие-либо другие конечные точки исследования. В исследовании [25] по первичной профилактике Ат у людей с одним из таких факторов риска, как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, диабет, ожирение, преждевременный ИМ у ближайшего родственника, или преклонный возраст, прием витамина Е в дозе 300 мг/сут на протяжении 3,6 года также

никакого влияния ни на одну из конечных точек не оказал (в отличие от ацетилсалициловой кислоты). В ангиографическом исследовании HATS, длившемся 3 года, пациенты с коронарной болезнью сердца с подтвержденными стенозами коронарных артерий и низким холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) принимали 800 МЕ/сут витамина Е, 1000 мг витамина С, 25 мг естественного β-каротина и 100 мкг селена. Сочетание симвастатин + ниацин привело к снижению ХС ЛПНП на 42% и повышению ХС ЛПВП — на 26%. Эти показатели в группах плацебо и антиоксидантов не изменились. А добавление антиоксидантов к симвастатину и ниацину уменьшало их действие на ХС ЛПНП и особенно на ХС ЛПВП. Результаты контрольной ангиографии показали прогрессирование стенозов в группах плацебо и одних антиоксидантов соответственно на 3,9 и 1,8%. В группе симвастатина и ниацина произошло уменьшение выраженности стенозов на 0,4% по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Добавление антиоксидантов устранило действие симвастатина и ниацина, степень стенозирования существенно не изменилась. Кроме уменьшения влияния симвастатина и ниацина на стенозирование, добавление антиоксидантов оказало негативный клинический эффект: частота возникновения конечной точки (смерть, ИМ, инсульт или реваскуляризация миокарда) составила 3% в группе симвастатин + ниацин и 14% — в группе, в которой к этому сочетанию добавляли антиоксиданты. В группе плацебо частота сердечно-сосудистых событий составила 24%, при применении одних антиоксидантов — 21%. Установлено, что витамин Е может приводить к повышению смертности от рака и геморрагического инсульта, β-каротин увеличивает количество случаев смерти от рака легкого, ИБС, ишемического и геморрагического инсультов, повышает общую смертность [28, 29]. Анализ результатов проведенных в соответствии с требованиями GCP, 26 длительных (от 1,5 года до 25 лет) широкомасштабных исследований (США, Канада, Дания, Швеция, Норвегия, Финляндия, Китай, Индия, Япония) и опубликованных в 1997 г. также показал отрицательные результаты профилакти-

ки с помощью антиоксидантов ССЗ, случаи развития рака желудка и легкого. Такие итоги исследований, естественно, вызывают ряд вопросов, главный из которых: *почему антиоксидантная терапия при Ат и ИБС не дает ожидаемого положительного эффекта?* Обычно при выяснении причин клинической неэффективности антиоксидантов-витаминов авторы анализируют дозы, количество сочетаемых витаминов, длительность их применения. В приведенных выше исследованиях результаты были негативными как при применении одного витамина Е (НОРЕ), так и при сочетании токоферола, β -каротина, аскорбиновой кислоты (НРС, НАТС), в том числе с селеном (НАТС). Касаясь тактики применения антиоксидантов-витаминов в этих исследованиях следует отметить, что длительное (3–5,5 года) применение в высоких (фармакологических) дозах нескольких витаминов (Е, С, β -каротина), а также селена, одновременно может приводить к патологическим последствиям. Взаимодействием витаминов в процессе биохимических реакций сложное, и до сих пор недостаточно изучено [18]. Избыточное потребление витаминов приводит к нарушениям обмена и функций организма, связанных с их специфической ролью в обмене веществ. Оно сопровождается нарушениями физиологических соотношений между витаминами и функционирования ферментативных систем. Требуется отметить, что аскорбиновая кислота в высоких суточных дозах (≥ 1000 мг) не имеет преимуществ перед среднетерапевтическими в отношении насыщения этим витамином тканей и приводят к различным негативным эффектам, включая замедление свертывания крови. Механизм токсического действия витаминов полностью не установлен и требует дальнейшего изучения. Известно, что применение витамина Е сопровождается блокированием липоксигеназного пути синтеза из арахидоновой кислоты лейкотриенов [3], а у больных Ат он может вызывать повышение содержания в крови ХС [18]. Длительное лечение этим витамином (как и всеми жирорастворимыми витаминами) в непрерывном многогодичном курсе не рекомендуется. Следует отметить также, что использовавшиеся β -каротины влияют на деление и дифференцировку тканей, а все применявшиеся витамины, помимо антиоксидантных свойств, обладают другими метаболическими эффектами, в том числе, возможно, еще не установленными.

Полагаем все же, что для ответа на поставленный выше вопрос необходимо проанализировать адекватность концепции, придающей важную роль перекисному окислению липидов (ПОЛ) в атерогенезе. Неуспешность терапии может свидетельствовать о несоответствии наших представлений реальным процессам атерогенеза и, наоборот, знание реальных молекулярных процессов, приводящих к развитию болезни, может быть предпосылкой успешного лечения больных. Поэтому следует остановиться на этих вопросах более детально.

2. Образование активных форм кислорода (АФК) в организме как физиологическое явление

Известно, что образование АФК — супероксида, перекиси водорода (H_2O_2), гидроксильного радикала в цепи переноса электронов митохондрий является нормальным физиологическим процессом [11] (супероксид и гидроксильный радикал являются свободными радикалами (СР), а H_2O_2 им не является, но может порождать СР). АФК образуются и в других электронно-транспортных системах, в частности в коротких цепях электронов эндоплазматической цепи. Источником АФК в организме являются реакции окисления гемоглобина в метгемоглобин, ферредоксинов, гидрохинонов, адреналина [20]. Реакции, продуктами которых является H_2O_2 , катализируют относящиеся к флавопротеинам аэробные дегидрогеназы. Последняя образуется в реакциях, катализируемых оксидазами, а также в реакции дисмутации супероксидного иона. Образование АФК происходит под действием ионизирующего, ультрафиолетового излучений, гипербарической оксигенации, экзогенных токсических веществ. Они синтезируются в полиморфно-ядерных лейкоцитах и макрофагах (МФ) где разрушают поглощенные бактерии и небактериальные органические материалы в процессе интенсификации дыхательной метаболической активности («дыхательного взрыва»). Основным источником АФК в организме являются ферменты, использующие O_2 в качестве субстрата. В составе фермент-субстратного комплекса образуются продукты неполного восстановления, которые быстро подвергаются дальнейшим превращениям, оставаясь связанными с ферментом. В течение нормального аэробного метаболизма для образования супероксида и пероксида используют 2% потребляемого O_2 [16]. Таким образом, АФК образуются в ферментативных, контролируемых ДНК процессах и представляют собой физиологическое явление. Поскольку они чаще продуцируются в дыхательных цепях, то чем интенсивнее процесс клеточного дыхания, тем в большем количестве АФК образуются. При стрессовых состояниях (неспецифический адаптационный синдром имеет место при большинстве заболеваний) наблюдается активация симпатоадреналовой системы с повышенной продукцией катехоламинов и глюкокортикоидов, интенсификаций дыхания и образования АФК.

3. Окислительная активность и токсичность АФК

В соответствии с концепцией ПОЛ, инициируемого СР, АФК способны отнимать водород от групп $-CH_2-$ ненасыщенной жирной кислоты (НЖК) и превращать их в свободнорадикальные группы. Образовавшийся радикал жирной кислоты (ЖК) легко присоединяет молекулу O_2 и превращается в перекисный радикал ЖК [16]. Этот радикал может отнимать водород от другой молекулы ЖК и т.д., возникает цепной химический процесс. Начавшись, цепная реакция продолжается независимо

от иницирующего агента. Образовавшиеся перекиси нестабильны и распадаются с образованием альдегидов, в значительных количествах образуется малоновый диальдегид (МДА), по концентрации которого исследователи судят об интенсивности свободнорадикального ПОЛ. Так, окисляются свободные ЖК и остатки ЖК в составе молекул других липидов. Наиболее легко повреждаются полиненасыщенные ЖК (ПНЖК), особенно арахидоновая. Следует, однако, отметить, что прямых доказательств существования таких постулируемых концепцией процессов в широком масштабе в живом организме нет. Концепция свободнорадикального, неферментативного ПОЛ основывается в основном на результатах исследований, проведенных *in vitro*. Сегодня отсутствуют доказательства того, что супероксидный анион и другие АФК запускают цепной процесс разрушения ПНЖК в клеточных мембранах. H_2O_2 и супероксидный радикал, взаимодействуя с остатками ПНЖК, потенциально могут повреждать клеточные мембраны, но клетки защищают себя от их вредного действия с помощью супероксиддисмутазы и каталазы [11]. В них содержатся антиоксиданты-восстановители, реагирующие с окисляющими веществами и нейтрализующие их. Кроме того, супероксид не проявляет высокой активности [27], прямых данных о токсическом действии супероксидного радикала, по свидетельству Р. Марри и соавторов [14], не получено, а такой метаболит, как H_2O_2 , эффективно нейтрализуется в клетках. В обычных биологических условиях существенной роли не играет и синглетный кислород [20]. Время существования СР чрезвычайно короткое, поскольку для супероксидного радикала оно составляет миллисекунды. Процесс клеточного дыхания регулируется ферментами, а образующиеся АФК эффективно нейтрализуются компонентами антиоксидательной системы. А. Ленинджер отмечает [11], что в обычных условиях аутоокисление липидов *in vivo* полностью заторможено благодаря витамину Е, ферментам и аскорбиновой кислоте, хотя возможность повреждения отдельных молекул в клетке он допускает.

4. Неадекватность критериев, по которым судят о существовании и выраженности свободнорадикального, неферментативного ПОЛ

Для характеристики степени выраженности ПОЛ, иницируемого СР, исследователи чаще определяют МДА, другие продукты перекисления и при этом приводят показатели нормы, что противоречит представлениям о хаотичности, стихийности процесса ПОЛ, его «цепному» «лавинообразному», «обвальному» характеру. В настоящее время, однако, достоверно установлено, что перекиси липидов и тот же МДА, образуются в процессе синтеза эйкозаноидов — простагландинов, лейкотриенов [14, 15]. Из этих перекисей синтезируются важные для клеток и организма биологические локальные регуляторы. Синтез эйкозаноидов — ферментативный, контролируемый ДНК процесс, который интенсифицируется при многих заболе-

ваниях. Учитывая важность рассматриваемого вопроса, еще раз необходимо подчеркнуть, что выявляемые авторами при многих десятках различных патологий повышенные концентрации МДА, гидроперекисей липидов имеют прямое отношение к доказанному, реально существующему ферментативному процессу — синтезу эйкозаноидов из арахидоновой кислоты [14, 15, 19, 22]. Образование эйкозаноидов является элементом проявления общего неспецифического адаптационного синдрома (стресса), в адренергически-кортикоидной фазе которого, одновременно с распадом органических молекул, образуются позволяющие его преодолевать локальные гормоны. Образующиеся в этом процессе перекиси липидов полностью метаболизируются.

5. Неадекватность перекисной модели Ат. Доказанный источник липидных перекисей в организме

Как известно, перекиси липидов впервые выявил в атеросклеротических очагах артерий человека J. Glavind в 1952 г., что послужило в дальнейшем поводом к разработке перекисной модели Ат. Известная в бывшем СССР перекисная модель Ат [4] воспроизводилась содержанием кроликов в течение 100 дней на «полунатуральном безантиоксидантном рационе», включавшем жир с низким уровнем токоферола. Жировой компонент диеты составлял окисленный маргарин или кокосовое масло (10%). В результате введения триглицеридов (ТГ) у животных развивалась гиперхолестеринемия, повышался уровень перекисей липидов, снижалось содержание антиоксидантов в крови и тканях, развивалось поражение артерий. Поскольку «без ХС нет Ат», то понятно, что атеросклеротическое поражение сосудов развивалось по причине усиленного синтеза ХС из скармливаемых животным ТГ: у интактных кроликов содержание ХС в крови в среднем составило $1,09 \pm 0,16$ ммоль/л, через 100 дней функционирования модели оно повысилось в 6 раз (достигло $6,63 \pm 1,33$ ммоль/л) [4]. Включение в рацион животных витамина D_2 (2000 МЕ/кг), способствовало, на наш взгляд, как атерогенезу, так и артериосклерозу (развитию некроза мышц сосудов, их кальцификации).

Выявление в атеросклеротических очагах перекисей липидов адекватной интерпретации раньше не получило по той причине, очевидно, что Ат не считался воспалительным заболеванием. С позиций сегодняшнего дня наличие перекисей в очагах воспаления, каковыми являются атеромы/гранулемы, объяснимо: метаболиты, образующиеся из арахидоновой кислоты — эйкозаноиды, предшественниками которых являются липоперекиси, относятся к основным медиаторам воспаления [7, 19]. Атеромы представляют собой воспалительные гранулемы вокруг эндогенных инородных тел — очагов липидов, содержащих внеклеточный ХС. В них, как и в воспалительных гранулемах иной этиологии, преобладают механизмы ауторегуляции за счет биологически активных веществ,

включая простагландины и другие производные арахидоновой кислоты [26]. Простагландины, продуцируемые МФ, участвуют в самом процессе формирования воспалительных гранул [7, 19, 26]. Особенно активизируется синтез производных арахидоновой кислоты в период некроза ядер гранулем/атером с повреждением капсулы, покрывающего ее эндотелия и запуска тромботического процесса. Арахидоновая кислота высвобождается из фосфолипидов мембран под влиянием фосфолипазы A_2 , которую могут активировать цитокины, кинины, C5-компонент комплемента, тромбин, ангиотензин, адреналин, Ca^{2+} и др. Она метаболизируется по циклооксигеназному или липоксигеназному пути. Циклооксигеназный путь ведет к образованию простагландинов групп PGD, PGE и PGF, простациклина (PGI_2) и тромбосана. Образующиеся простагландины регулируют течение воспалительных реакций, они способны ингибировать синтез некоторых медиаторов, повышают проницаемость стенок сосудов. Известно, что МФ при воспалении образуют и выделяют производные арахидоновой кислоты, которые усиливают воспалительную реакцию [7, 19, 26]. Медиаторы арахидонового каскада обуславливают в воспалительных гранулах-атеромах процессы экссудации и пролиферации. Повышенная активность липоперекисей и лизосомальных гидролаз МФ является маркером ранней экссудативной фазы в воспалительных очагах. Под влиянием продуцируемых МФ простагландинов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов в участках отложения липидов и воспаления повышается сосудистая проницаемость. Факт большей проницаемости сосудов в местах образования атеросклеротических очагов подтвержден опытами с внутривенным введением коллоидных и других водорастворимых красок. В таких участках в субэндотелий поступает плазма крови, ее компоненты, клетки крови. Продукты липоксигеназной реакции вызывают и другие эффекты, например обеспечивают процессы роста клеток, угнетают апоптоз [6, 24]. Ингибирование этого пути приводит к угнетению экспрессии антиапоптотического белка BCL₂. Эйкозаноиды могут образовываться в мембранах разных клеток, присутствующих в атеросклеротических воспалительных очагах, — МФ, лейкоцитов, лаброцитов, тромбоцитов, эпителиальных и др. В зависимости от направления синтеза возможны модуляции проявлений воспаления. Эндотелиальные клетки продуцируют преимущественно простациклин, препятствующий агрегации тромбоцитов и являющийся сильным вазодилататором. Лаброциты выделяют группу лейкотриенов — LTC₄, LTD₄, LTE₄. В тромбоцитах в основном содержится тромбосан A_2 , обуславливающий их агрегацию и спазм сосудов, что наблюдается на этапе повреждения капсулы гранулем/атером и покрывающего их эндотелия. PGE₂ является сильным стимулятором сокращения гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки. Продукты липоксигеназного пути (лейкотриены LTC₄,

LTD₄, LTE₄) действуют на ГМК кровеносных сосудов и сосудистую проницаемость [6, 7]. Синтез и высвобождение медиаторов воспаления, в том числе простагландинов, продуцируемых МФ, происходит под действием провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- α и др.). Под действием PGE, простациклина и NO происходит расширение сосудов. Лейкотриен В₄ стимулирует хемотаксис лейкоцитов. В коронарных артериях пациентов с ИБС возрастает активность 5-липоксигеназы [17]. При нестабильной стенокардии содержание в крови арахидоновой кислоты может снижаться до неопределяемого уровня [1]. О том, что повышение содержания в крови больных с ИМ липоперекисей происходит именно в процессе синтеза эйкозаноидов, свидетельствует факт повышения у них активности фосфолипазы A_2 . Содержание простагландинов E, F повышается в крови с первых дней развития ИМ [13]. У больных с этой патологией PGE₁, PGE₂ расширяют коронарные артерии, увеличивают кровообращение в ишемизированной зоне. PGF снижают проницаемость мембран, повышают электрическую стабильность. Простациклин улучшает кровоток в сердечной мышце, повышает ее сократимость. Простагландины способны предупреждать и устранять нарушения ритма, позволяют сердцу адаптироваться к нагрузкам. В целом эйкозаноиды влияют на различные биологические процессы, включая воспаление и гемостаз. Эти короткодистантные гормоны быстро образуются, оказывают местное действие, затем спонтанно или под влиянием ферментов разрушаются. Необходимо отметить, что циклооксигеназу, синтез тромбосана и простациклина ингибирует ацетилсалициловая кислота, а липоксигеназу блокирует витамин E [3]. К вышеизложенному следует добавить, что в разделе «Молекулярное строение и функциональные компоненты мембран» руководства «Молекулярная биология клетки» Д.М. Фаллера и Д. Шилдса [21] процесс ПОЛ не представлен, но имеется объемная информация по мембранным липидам, участвующим в передаче сигналов, — эйкозаноидам. Не представлен он в учебниках по биохимии А. Ленинджера, справочном издании Я. Кольмана и К.Г. Рема [10], описывающем все биохимические процессы в организме, в работах других известных биохимиков также нет разделов, посвященных этой проблеме. Свое отношение к перекисной концепции атерогенеза академик А.Н. Климов [9] выразил вопросом: *как объяснить с ее позиций развитие раннего и тяжелого Аг у кроликов линии J. Watanabe?* Подобных вопросов можно задать десятки.

К медиаторам воспаления в атеросклеротических воспалительных очагах относятся и СР, образующие МФ, полиморфно-ядерными лейкоцитами после акта фагоцитоза. АФК могут выделяться ими за пределы клетки под действием хемотаксических агентов, факторов, стимулирующих фагоцитоз. При этом допускается возможность повреждения рядом расположенных клеток, но клет-

ки-мишени, сыворотка крови и тканевая жидкость обладают защитными механизмами, обеспечивающими детоксикацию потенциально опасных радикалов O₂.

6. Молекулярные механизмы атерогенеза и гипотетическая роль в них свободнорадикального ПОЛ

Давно установлено, что сначала ЛПНП накапливаются и распадаются в межклеточном веществе интимы гемодинамически уязвимых участков артерий, под эндотелием, особенно по ходу внутренней эластической мембраны, и только затем в местах накопления липидов появляются МФ, фагоцитирующие их и превращающиеся в пенистые клетки [2]. В результате распада ЛПНП в интиме накапливается внеклеточно ХС в виде его эфиров (преимущественно) и свободной форме. Одной из функций МФ является поддержание гомеостаза во внеклеточной среде, удаление всего чужеродного из субэндотелиального пространства сосудов. «Чужеродными» частицы ЛПНП для МФ становятся в ткани интимы артерий после действия на них ферментов, содержащихся в малых концентрациях в плазме крови и биологических жидкостях [23]. Возможность ферментативного воздействия на ЛПНП в интиме артерий отмечают и другие авторы [9, 12]. Подвергнутые действию ферментов частицы ЛПНП становятся чужеродными для организма и действуют как хемоаттрактанты, привлекают моноциты внутрь сосудистой стенки. Модифицированные ЛПНП поглощаются МФ в течение нескольких минут. Прямых исследований, подтверждающих возможность свободнорадикального модифицирования частиц ЛПНП *in vivo*, нет. Немаловажным является тот факт, что частицы ЛПНП содержат в своем составе витамин Е. Но если бы даже такое модифицирование происходило, то большого значения для атерогенеза оно не может иметь, так как ХС накапливается в интиме артерий в основном вследствие инфильтрации ее частицами ЛПНП и их распада, а не в результате распада пенистых клеток [2]. Кроме того, триггером развития хронического продуктивного гранулематозного воспаления — холестерина гранулематоза — является ХС, а не короткоживущие ЛПНП. Как отмечает А.Н. Климов, ЛПНП сами по себе не оказывают повреждающего действия на артериальную стенку, пока не произойдет их распад и освобождение ХС [9]. ХС — единственный из всех липидов, который не метаболизируется в артериальной стенке и оказывает на нее прямое повреждающее действие. Следует отметить также, что если бы липидные очаги формировались за счет распадающихся пенистых клеток, то в них преобладал бы свободный ХС, а на самом деле в них преобладают эфиры ХС. Гипотетическое представление о ведущей роли СР и ПОЛ в модификации ЛПНП привело к выбору лечебной и профилактической тактики при АТ и ИБС с применением антиоксидантов-витаминов. ЛПНП в русле крови не могут окисляться: в нем циркулируют десятки

метаболитов, но они не окисляются. Авторы, которые пишут о модификации ЛПНП в интиме путем их окисления СР, выделяемыми МФ, не учитывают тот факт, что сначала ЛПНП посредством эндцитоза проникают в субэндотелиальное пространство, структурно повреждаются там, и только затем в результате хемотаксиса сюда мигрируют моноциты, которые трансформируются в МФ, поглощающие эти поврежденные частицы липопротеинов. Любое структурное повреждение частиц ЛПНП является сигналом для МФ, поглощения ими этих частиц через скэвнджер-рецепторы. МФ исключительно активны в фагоцитозе [14] и могут включать в себя объем, составляющий 25% собственного объема за 1 ч. Явление пенистых клеток — это следствие незавершенного фагоцитоза МФ ХС, его накопления в них (в лизосомах МФ свободный ХС не разрушается, а эфиры ХС разрушаются на ЖК и свободный ХС). Эти клетки образуются при многих заболеваниях, особенно при тизаурисмозах — первичных липидозах, когда из-за отсутствия необходимых ферментов в лизосомах клетки накапливаются гликолипиды, сфинголипиды и другие липиды. Аналогичный процесс в виде образования «пылевых» клеток имеет место, например, при накоплении в легочной ткани неразрушимых МФ инородных неорганических частиц при пневмокониозах. Повторим, что МФ накапливают в цитоплазме и лизосомах частицы ХС (или неорганической пыли, других липидов при тизаурисмозах) потому, что не могут их разрушить из-за отсутствия необходимых гидролитических ферментов. Тот факт, что преобладающее в количественном отношении накопление ХС в интиме артерий при АТ происходит посредством ее инфильтрации частицами ЛПНП с последующим их распадом, а не за счет распада пенистых клеток, подтвержден результатами световой и электронной микроскопии [2]. Но без активированных в результате незавершенного фагоцитоза ХС МФ нет развития продуктивного воспаления в субэндотелии; переполненные ХС эти клетки разрушаются, содержимое их лизосом освобождается, повреждает ткань интимы. ХС, высвобождающийся из разрушенных МФ/пенистых клеток, поглощается другими фагоцитами, которых постигает судьба первых и т.д. В возникающем асептическом хроническом продуктивном воспалении — гранулематозе вокруг эндогенных инородных тел, каковыми являются для соединительной ткани интимы отложения внеклеточного ХС, МФ играют центральную организующую и регулирующую роль. Процесс продолжается, пока фиброзная ткань, продуцируемая ГМК и фибробластами, не блокирует частицы ХС. Образующиеся фиброзные узелки аналогичны узелкам, окружающим минеральные частицы, например в ткани легких. Чужеродные для ткани интимы частицы ХС в итоге изолируются, но поступление в образовавшиеся атеромы/гранулемы ХС в составе ЛПНП продолжается, в том числе через микрососуды, образующиеся в процессе неоваскуляри-

заци. Может происходить обострение воспалительной реакции вплоть до повреждения капсулы. Фиброз, вызванный частицами ХС, представляет собой такую же медленно текущую форму фиброза, как и при попадании в организм минеральных частиц. Считаем важным повторить, что выявляемые в атеромах/гранулах липидные перекиси образуются в процессе синтеза таких медиаторов воспаления, как эйкозаноиды: МФ, лейкоциты, лаброциты, тромбоциты, эндотелиальные и другие клетки воспалительных гранул производят простагландины и лейкотриены, промежуточными продуктами синтеза которых являются липидные перекиси, МДА [14, 15].

7. Изоляция происходящих в клетке процессов окисления в ее органеллах

Важным является тот факт, что процессы окисления совершаются в отдельных изолированных образованиях клеток: митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме, пероксисомах [3, 16]. Митохондрии состоят из двух отдельных мембранных мешков, разделенных пространством, заполненным водной средой. Их внутренняя мембрана не поддается разрушению даже с помощью осмотического шока. Нарушить ее позволяют только специальная химическая обработка детергентами и ультразвук. Переносчики дыхательной цепи находятся в липидном окружении и прочно связаны с мембраной. Одним из продуктов дыхательной цепи является супероксидный анион. Как видим, содержимое митондрий и происходящие в них реакции надежно укрыты двойной мембраной. В гладком эндоплазматическом ретикулуме (ГЭР) содержатся детоксицирующие ферменты семейства P450. Здесь образуется супероксид, происходит окисление многих ксенобиотиков. ГЭР участвует в процессах детоксикации путем ферментативного превращения ядов в нетоксичные вещества, удобные для экскреции. Пероксисомы служат основным местом использования O_2 , чем схожи с митохондриями; утилизируют субстраты, которые не могут окисляться в митохондриях. В них происходит разрушение некоторых ЖК и аминокислот, содержатся ферменты для разрушения H_2O_2 , которая продуцируется здесь и немедленно разрушается в основном каталазой. Эти маленькие сферические тельца покрыты мембраной, поэтому H_2O_2 угрозы для остальной части клетки не представляет. Находящаяся в них в больших количествах каталаза расщепляет H_2O_2 на O_2 и H_2O . Этот тип реакций в частности имеет место в клетках печени и почек — органах, где происходит огромное число реакций детоксикации. В гепатоцитах они потребляют 10–30% кислорода от общего накопления его печенью. В пероксисомах образуется 80% всей клетки H_2O_2 — здесь расположены пероксиобразующие ферменты — оксидаза D и L-аминокислота, L- и альфа-оксикислота, окисляются аминокислоты, полиамины, оксикислоты, сульфиты, пурины, альдегиды, биогенные амины и т.д. В пероксисомах гепатоцитов происходит окисление ряда ме-

таболитов с образованием супероксидного аниона. В них и ГЭР разрушаются метанол и этанол. Образующие пероксид ферменты и каталаза локализованы внутри пероксисом, благодаря чему остальное содержимое клетки защищено от разрушающего воздействия перекисей [11]. H_2O_2 является метаболитом, который в норме образуется в тканях человека, а ткани эффективно защищены от повреждения с помощью пероксидазы, глутатионпероксидазы, каталазы. К защитным механизмам от свободнорадикального окисления липидов в клетке относятся супероксиддисмутаза, α -токоферол, глутатионпероксидаза, каталаза, пероксидаза.

Таким образом, в ходе реакций биологического окисления, использующих O_2 , в митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме, пероксисомах образуются CP, H_2O_2 . Поэтому в организме имеются системы для обезвреживания этих продуктов биологического окисления. Процесс разрушения различных веществ с участием O_2 происходит в органеллах, остальные мембраны клеток при этом не страдают. Что касается ПОЛ, инициируемого АФК, CP, то широкое существование такого типа реакций в живом организме не соответствует стратегии изучения метаболических процессов и путей [14], не имеет биологической целесообразности и обеспеченности ферментами. Утверждение о существовании окислительного стресса с его лавинообразным разрушением липидов мембран не основывается на фактах — прямых научных доказательствах существования подобного процесса в организме. Нет данных, подтверждающих накопление CP в клетках, организме. Наоборот, известно, что АФК существуют сотые и тысячные доли секунды, а продукты ПОЛ, образующиеся в процессе синтеза эйкозаноидов, метаболизируются.

Действительно существенные повреждения CP липидов клеточных мембран, нуклеиновых кислот наблюдаются при облучении (ультрафиолетовыми, рентгеновскими и γ -лучами), действии канцерогенных и токсических факторов [15].

8. Несоответствие представлений о свободнорадикальном ПОЛ законам биологии

Вышепредставленные постулируемые авторами положения теории ПОЛ, инициированного CP, допускают анархию, стихию разрушения (в виде так называемого окислительного стресса) в процессе функционирования клетки. Возможность таких процессов в клетке противоречит законам биологии. Согласно этим законам клетка — живое тело, образованное и поддерживаемое генетическими программами. Все процессы в организме, синтез необходимых молекул, создание структуры клетки и ее поддержание обеспечиваются и контролируются молекулами ДНК. Для поддержания упорядоченности необходимы постоянный приток новых молекул, преобразование и использование энергии. Все молекулы клетки закономерно расположены, образуя ее органеллы и компартменты. Содержимое клеток чрез-

вычайно динамично, и их считают не столько телом, сколько непрерывным процессом. Протекающие разнообразные биохимические процессы направлены на поддержание высокой структурной организации.

Представления о свободнорадикальном ПОЛ находятся в противоречии с *биологическим законом поддержания целостности (самообновления) и законом ограниченного существования биологических систем* [8]. Структура тканей, органов, их функций поддерживается благодаря тому, что «изношенные», погибшие клетки заменяются новыми, соответствующего типа и дифференцировки. Период жизни большинства клеток генетически детерминирован, и в среднем клетки млекопитающих живут и функционируют от нескольких дней до нескольких месяцев. Время жизни белковых молекул составляет 12–20 ч, и за сутки человек полностью «меняет» свой белковый состав. Подобные процессы происходят и с другими макромолекулами и их комплексами. Отмирающие, поврежденные клетки разрушаются ферментами собственных лизосом. Их фрагменты поглощаются фагоцитами, полноценные клетки делятся и замещают утилизированные. После деления, дифференцировки стволовых клеток появляются новые, функционально активные клетки. Благодаря клеточной памяти погибшая клетка заменяется точно такой же. Поскольку под контролем ДНК происходит постоянное обновление ферментов, структурных белков, биологических мембран, клеточных органелл, то *процесс ПОЛ в клетке значительного масштаба иметь не может*. Невозможно представить процесс накопления в клетке короткоживущих молекул АФК. Жизненно важные процессы в клетке обеспечиваются молекулярными и внутримолекулярными видами движений, осуществляющимися со скоростью тысяч превращений в секунду [8]. В ней происходят сверхскоростные движения протонов, электронов, метильных, ацетильных, гидроксильных и других функциональных группировок, переходящих из одной молекулы в другую [8], что создает условия для течения тысяч биохимических процессов клеточного метаболизма. Молекулы и макромолекулы в результате диффузии перемещаются из мест высоких концентраций в места более низких. Цитозоль клетки имеет упорядоченную коллоидную структуру, ферменты закреплены в определенных местах, необходимые вещества перемещаются к ним по специальным молекулярным «дорогам».

Концепция инициируемого СР ПОЛ противоречит *биологическому закону гомеостаза*: клетки и организм характеризуются управляемым поддержанием постоянства внутренней среды [8]. Гомеостаз присущ всем уровням живого и обусловлен генетически. Стабильность организма проявляется постоянством молекулярного состава, кислотности среды, температуры, давления и многого другого. Сохранению постоянства вну-

тренней среды служат морфологические и физиологические факторы.

Представления о ПОЛ, инициируемом СР, находятся в *противоречии с биологическим законом саморегуляции*, в соответствии с которым клетка (и организм в целом) — автономная система, обладающая способностью под контролем собственных генетических программ ДНК самостоятельно управлять своей структурой, метаболизмом и функциями [8]. В клетках используется ограниченное число метаболических путей, например гликолиз, цикл Кребса, дыхательная цепь митохондрий, синтез АТФ, белков, β-окисление ЖК, окисление НЖК и др. Все они обслуживаются ферментами, регулируемые генами. Организующим центром функционирования клетки являются молекулы ДНК, действующие через механизмы экспрессии генов и синтеза белков. В то же время свободнорадикальное ПОЛ не соответствует требованиям, предъявляемым для признания существования изучаемого метаболического процесса или пути [14]. Возможность его наличия *не согласуется с законом биологического катализа*, в соответствии с которым основным механизмом обеспечения течения всех жизненных процессов является избирательный биологический катализ [8]. Все биохимические реакции и физиологические процессы в клетках осуществляются при участии биологических катализаторов — ферментов, количественный и качественный состав которых в клетках контролируется дифференциальной экспрессией генов. Они находятся также под контролем внутриклеточных регуляторов, гормонов, медиаторов, других биологически активных молекул. При этом ферменты преобразуют конкретные вещества по физиологически полезным путям и в нужные продукты. Ферментов же, которые бы участвовали в свободнорадикальном ПОЛ, не выявлено: упоминаемые авторами липоксигеназы участвуют в синтезе лейкотриенов. В этом же процессе образуются и продукты ПОЛ, включая МДА.

Концепция ПОЛ, инициируемого СР, противоречит *биологическому закону метаболизма*, в соответствии с которым взаимосвязанные биохимические, биофизические процессы целенаправленно поддерживают структуру и функции клеток, тканей, органов и всего организма [8]. ПОЛ же — процесс противоположный — нарушающий структуру и функцию клеток.

Клод Бернар отмечал: «Когда мы выдвигаем в науке какую-либо идею или теорию, мы не должны стремиться сохранить ее путем поиска любых доказательств, которые могут поддержать ее, и отстранения всего того, что может ослабить ее. Напротив, мы обязаны с особым вниманием изучить факты, которые могут опровергнуть ее...» Утверждения, которые нельзя подтвердить наблюдениями, в конечном итоге не являются наукой. Теория, чтобы относиться к разряду «научной», должна подтверждаться событиями или процессами, которые можно пронаблюдать. В данном случае доказанным является тот факт, что по-

стоянная продукция АФК в клетках — это физиологический процесс. Но что касается дальнейших гипотетических событий — инициации АФК, СР цепного процесса с окислением НЖК, разрушением клеточных мембран, гибелью клеток, появлением в крови продуктов ПОЛ, то такой процесс *in vivo* пронаблюдать сложно, и это придает теории характер спекулятивности. Любая теория должна предвидеть результаты будущих явлений: данная теория (свободнорадикальное окисление липидов, ПОЛ) предполагает возможность проведения профилактики и лечения заболеваний с помощью антиоксидантов. Но результаты исследований, проведенных с участием многих десятков тысяч больных, свидетельствуют о том, что антиоксиданты-витамины не предупреждают АТ и не лечат пациентов с ИБС. Наоборот, они оказывают антиэффект: нивелируют действие статинов и ниацина, вызывают онкозаболевания, повышают смертность больных, в том числе от сердечно-сосудистых причин. Все это, прежде всего, подтверждает несоответствие положений концепции свободнорадикального, неферментативного ПОЛ реальной сущности происходящих в клетке процессов при указанной патологии и законам биологии. В итоге попытка человека регулировать внутриклеточный метаболизм с помощью антиоксидантов не дает положительных результатов, приводит к осложнениям.

ВЫВОДЫ

1. Доказательные исследования опровергли существовавшую точку зрения о том, что антиоксидантная витаминная группа (Е, С, β-каротин) способствует снижению риска развития ССЗ и рака. Представленная информация свидетельствует об отсутствии убедительного патогенетического обоснования необходимости назначения антиоксидантов-витаминов пациентам с АТ и ИБС. Основной причиной их неэффективности при этой патологии является несоответствие распространенных гипотетических представлений о важной роли свободнорадикального окисления липидов в атерогенезе реальным процессам, которые имеют место в сосудистой стенке при АТ.

2. Необходимости в привлечении перекисной и ряда других концепций для объяснения сущности атерогенеза в настоящее время нет. Сегодня можно убедительно говорить о наличии унитарной теории АТ, базирующейся на фактах и отражающей многообразные механизмы развития болезни, в соответствии с которой АТ — это стромально-сосудистая жировая (или липидно-белковая, или липидоз, или холестериноз) дистрофия врожденного либо приобретенного характера, осложненная отложением очагов внеклеточного ХС в субэндотелиальном пространстве гемодинамически уязвимых участков артерий с развитием хронического гранулематозного продуктивного воспаления — гранулематоза вокруг этих эндогенных инородных тел. Коротко можно сказать, что локальный атеросклеротический процесс в интима артерий — это

холестериновый гранулематоз, прототипами (аналогами) которого могут служить подагрический, кремниевый и целый ряд других гранулематозов инородных тел. С помощью антиоксидантов нельзя предупредить или остановить генетически обусловленную иммуновоспалительную реакцию МФ на инородные тела в ткани интимы артерий. Наоборот, витамины (в частности аскорбиновая кислота) могут активировать фагоцитирование МФ липидов. Например, установлено, что витамин С в высоких дозах стимулирует развитие силикотического гранулематоза.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Амосова Е.Н., Брюзгина Т.С., Моетбауер Г.В и др.** (1997) Состав липидного комплекса липопротеидов у больных атеросклерозом. Укр. кардіол. журн. (Додаток до 3/96). Матеріали V Конгресу кардіологів України, 12–14 травня 1997 р., Київ, с. 35.
2. **Аничков Н.Н.** (1947) Сосуды. В кн.: Частная патологическая анатомия. Вып. 2. Сердце и сосуды. МЕДГИЗ, Москва, Ленинград, с. 350.
3. **Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф.** (2007) Биологическая химия: Учеб. С.С. Дебов (ред.). Медицина, Москва, 704 с.
4. **Воскресенский О.Н., Туманов В.А.** (1982) Ангиопротекторы. Здоров'я, Киев, 120 с.
5. **Грацианский Н.А.** (2002) Очередное (окончательное) подтверждение неэффективности антиоксидантных витаминов в профилактике коронарной болезни сердца и ее осложнений. Кардиология, 2: 85.
6. **Гула Н.М., Маргітчи В.М.** (2009) Жирні кислоти та їх похідні при патологічних станах. Наукова думка, Київ, 355 с.
7. **Дамианов И.** (2006) Секреты патологии. Медицинское информационное издательство, Москва, 816 с.
8. **Жегунов Г.Ф.** (2006) Законы биологии. Природа жизни. Консум, Харьков, 304 с.
9. **Климов А.Н.** (1987) Атеросклероз. В кн.: Превентивная кардиология: Руководство. А.В. Виноградов, А.Н. Климов, А.И. Клиорин и др. Г.И. Косицкий (ред.). Медицина, Москва, 512 с.
10. **Кольман Я., Рем К.Г.** (2000) Наглядная биохимия: Пер. с нем. Мир, Москва, 469 с.
11. **Ленинджер А.** (1985) Основы биохимии: В 3 томах. Т. 1. Мир, Москва, 331 с.
12. **Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М.** (1983) Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). Медицина, Москва, 352 с.
13. **Малая Л.Т., Власенко М.А., Микляев И.Ю.** (1981) Инфаркт миокарда. Медицина, Москва, 488 с.
14. **Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В.** (2004) Биохимия человека. Пер. с англ. В 2 томах, Т. 2. Мир, Москва, 414 с.
15. **Мусил Я.** (1985) Основы биохимии патологических процессов. Медицина, Москва, 432 с.
16. **Николаев А.Я.** (2007) Биологическая химия. МИА, Москва, 568 с.
17. **Окороков А.Н.** (2002) Диагностика болезней внутренних органов. Т. 6. Диагностика болезней сердца и сосудов. Медицинская литература, Москва, 464 с.
18. **Подорожный П.Г., Томашевский Я.И.** (1977) Клиническая витаминология. Здоров'я, Киев, 142 с.
19. **Серов В.В., Пауков В.С (ред.)** (1995) Воспаление. Медицина, Москва, 640 с.
20. **Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э. и др.** (1981) Основы биохимии. В 3 томах. Т. 2. Мир, Москва, 617 с.
21. **Фаллер Д.М., Шилдс Д.** (2006) Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей: Пер. с англ. БИНОМ, Москва, 256 с.
22. **Хорст А.** (1982) Молекулярные основы патогенеза болезней: Пер. с польск. Медицина, Москва, 456 с.
23. **Щеклик Э. (ред.)** (1966) Клиническая ферментология. Польск. гос. мед. изд-во, Варшава, 491 с.

24. **Anderson K.M., Ondrey F., Harris J.E.** (1999) Do lipoxygenases modulate normal or aberrant lympho-hematopoiesis? *Leukemia Res.*, 23: 51–56.
25. **Briehl M.M., Baker A.F., Siemankowski L.M.** (1997) Modulation of antioxidant defenses during apoptosis. *Oncol. Res.*, 9(6–7): 281–285.
26. **Epstein W.L.** (1980) Foreign body granulomas. Basic and clinical aspects granulomatous disease. Boros D.L., Yochida T. (Eds.) New York, p. 133–148.
27. **Halliwell B., Gross C.E., Gutteridge J.M.C.** (1992) Free radicals, antioxidants and human disease: where are we now? *Lab. Clin. Med.*, 119: 598–620.
28. **Mc Cord L.M.** (1995) Superoxide radical: controversies, contradictions and paradoxes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 209(2): 112–117.
29. **Stampfer M.J., Hennekens C.H., Manson J.L. et al.** (1993) Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *New Engl. J. Med.*, 328: 1444–1449.

ПРИЧИНИ НЕЕФЕКТИВНОСТІ АНТИОКСИДАНТІВ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗІ ТА ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

В.К. Казимирко

Резюме. У роботі представлено причини неефективності антиоксидантної терапії при атеросклерозі та ішемічній хворобі серця.

Ключові слова: вільні радикали, перекисне окиснення ліпідів, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, антиоксиданти.

THE REASONS OF THE INEFFECTIVENESS OF ANTIOXIDANTS AT THE ATHEROSCLEROSIS AND ISCHEMIC HEART DISEASE

V.K. Kazymyrko

Summary. The work analyzes the reasons for the ineffectiveness of antioxidant therapy in atherosclerosis and coronary heart disease.

Key words: free radicals, lipid peroxidation, atherosclerosis, ischemic heart disease, antioxidants.

Адрес для переписки:

Казимирко Віталій Казимирович
04112, Київ, ул. Дорогожицька, 9
Национальная медицинская
академия последипломного образования
им. П.Л. Шупика

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

FDA одобрило первый тест для диагностики инфекций протезированного сустава

По материалам www.fda.gov

Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) 23.05.2019 г. одобрило набор Synovasure Lateral Flow Test Kit в качестве вспомогательного средства для выявления перипротезной (вокруг замененного сустава) инфекции в синовиальной жидкости пациентов, обследуемых в рамках ревизионной хирургии при рассмотрении вопроса о замене имплантата.

До настоящего момента не было утвержденных FDA диагностических тестов, специально предназначенных для определения того, вызвано ли воспаление вокруг протезного сустава инфекцией или другой причиной. Дифференциальную диагностику инфекций проводили, используя рентгеновские снимки или лабораторный анализ суставной жидкости, занимавший много времени. Тест Synovasure Lateral Flow Test Kit определяет белки, называемые альфа-дефензинами человека, в синовиальной жидкости пациентов примерно за 10 мин. Альфа-дефензины — это антимикробные белки, выделяемые активированными нейтрофилами (лейкоцитами) в ответ на инфекцию. Разрешение на маркетинг выдано компании «CD Diagnostics Inc».

FDA одобрило первый препарат для лечения при системной красной волчанке у детей

По материалам www.medscape.com

Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration — FDA) США 26.04.2019 г. выдало компании «GlaxoSmithKline» разрешение на маркетинг препарата Benlysta IV (белimumаб) для лече-

ния детей с системной красной волчанкой (СКВ) — аутоиммунным заболеванием соединительной ткани. Препарат Benlysta IV (также в форме для внутривенных инфузий) с 2011 г. применяли только у взрослых.

Заявку на педиатрическое применение препарата рассмотрели по ускоренной процедуре, поскольку он нацелен на неудовлетворенную потребность в терапии. «Хотя лечения волчанки не существует, лекарство может помочь нашим самым молодым пациентам контролировать заболевание в надежде улучшить качество их жизни и снизить риск долговременного повреждения органов и инвалидности», — отметила Джанет Вудкок (Janet Woodcock), директор Центра по оценке и исследованиям лекарственных средств (Center for Drug Evaluation and Research) FDA.

Несмотря на то что СКВ в детском возрасте отмечается редко, у детей и подростков ее течение более тяжелое, чем у взрослых пациентов, особенно в воздействии на такие органы, как почки и центральная нервная система. Эффективность Benlysta IV для лечения при этой патологии была изучена в течение 52 нед у 93 детей с СКВ. Безопасность препарата и фармакокинетические характеристики у детей были такими же, как у взрослых с СКВ.

Информация для врача и пациента по препарату Benlysta IV включает предупреждение о летальном исходе, серьезных инфекциях, гиперчувствительности и депрессии, а также недопустимости иммунизации живыми вакцинами во время лечения препаратом. У пациентов также обычно возникают инфузионные реакции, поэтому рекомендуется предварительно назначить им антигистаминные препараты.