

РОЛЯ НА ИЗОФОРМИТЕ НА СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗАТА ЗА КОРОНАРНАТА АТЕРОСКЛЕРОЗА И ОСТРИТЕ КОРОНАРНИ СИНДРОМИ

С. Денчев и Н. Семерджиева

Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“, Катедра по вътрешни болести, МУ – София

THE ROLE OF SUPEROXIDE DISMUTASE ISOFORMS IN CORONARY ARTERY DISEASE AND ACUTE CORONARY SYNDROMES

S. Denchev and N. Semerdzhieva

Clinic of Cardiology, University Hospital „Aleksandrovska“, Department of Internal Diseases, MU – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Коронарната атеросклероза е едно от най-честите и важни социално значими заболявания, при което оксидативният стрес в организма играе голяма роля. Окислението на липопротеините с ниска плътност (LDL) в стената на коронарните артерии с образуването на оксидативно модифицирани LDL (oxLDL) в условията на оксидативен стрес е начален етап в развитието на коронарната атеросклероза. OxLDL участват и в прогресията на атеросклеротичните плаки. Високите нива на oxLDL са независим прогностичен показател за неблагоприятни събития при коронарна атеросклероза. Основна роля за протекцията на миокарда от остър и хроничен оксидативен стрес изпълняват изоформите на антиоксидантния ензим супероксиддисмутаза. По-високата активност на супероксиддисмутазите определя късно начало на исхемичната болест на сърцето, по-късното развитие на острите коронарни синдроми и благоприятно миокардно ремоделиране след миокарден инфаркт. Активността и експресията на изоформите на супероксиддисмутаза са по-високи при жени, което е свързано с по-благоприятно протичане на исхемичната болест и острите коронарни синдроми.</p> <p>оксидативен стрес, оксидативно модифицирани LDL, супероксид дисмутаза, исхемична болест на сърцето, остри коронарни синдроми, жени</p> <p><i>Д-р Ния Семерджиева, Кардиологична клиника, УМБАЛ „Александровска“, бул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, e-mail: niaemilova@yahoo.com</i></p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>Coronary artery disease is one of the most common and important socially significant diseases which develops in the presence of oxidative stress. Oxidative stress induces modification of the low-density lipoproteins (LDL) within the vascular wall and is considered as the initial step, promoting the process of coronary arteriosclerosis. Oxidized LDL play an important role in the atherosclerotic plaque progression, too. Most of the studies give evidence that oxidized LDLs are independent predictors of coronary artery disease-related adverse events. The three isoforms of superoxide dismutase act as a primary defense mechanism against the acute and chronic oxidative stress. Higher superoxide dismutase levels tend also to be associated with the delayed onset of ischemic heart disease and further coronary events later in life. Superoxide dismutase isoforms determine the favorable myocardial remodeling after experienced myocardial infarction. Markedly higher overall superoxide dismutase activity and the gene expression, characteristic for the females, are associated with better outcomes with regard to ischemic heart disease and acute coronary syndrome in women.</p> <p>oxidative stress, oxidized LDL, superoxide dismutase, ischemic heart disease, acute coronary syndromes, women</p> <p><i>Nia Semerdzhieva M. D., Clinic of Cardiology, University Hospital „Aleksandrovska“, 1, Sv. G. Sofiyski Blvd., Bg – 1431 Sofia, e-mail: niaemilova@yahoo.com</i></p>

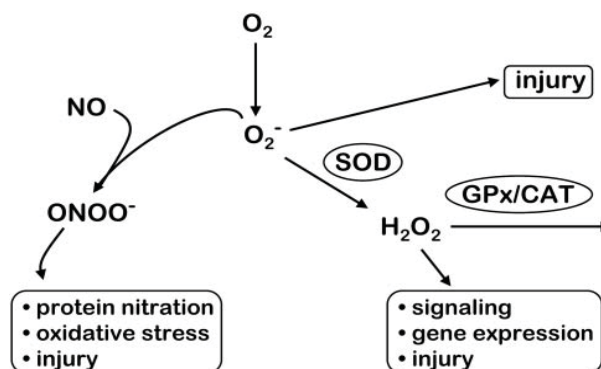
Коронарната атеросклероза е едно от най-честите заболявания, предизвикано от повишения оксидативен стрес в организма. Окислението на липопротеините с ниска плътност (LDL) с образуването на оксидативно модифицирани LDL (oxLDL) е важен етап в отключване на коронарната атеросклероза. Високите плазмени нива на OxLDL са свързани с прогресията на коронарната атеросклероза, с развитието на миокарден инфаркт, с животозастрашаващи аритмии при ИБС, повторна коронарна ревазуларизация, инстенст рестенози, развитие и влошаване на застойна сърдечна недостатъчност, по-висока честота на сърдечна и несърдечна смърт. Основна роля за протекцията на миокарда от остър и хроничен оксидативен стрес изпълняват изоформите на антиоксидантния ензим супероксиддисмутаза (SOD). Като потискат процесите на оксидативно модифициране на липидите и ДНК и на апоптоза на клетките на съдовата стена, макрофагите и кардиомиоцитите, както и чрез повлияване на синтеза на азотен оксид, супероксиддисмутазите забавят развитието на ендотелната дисфункция, на коронарната атеросклероза и на острите коронарни синдроми. Супероксиддисмутазите ограничават постисхемичното миокардно увреждане при миокарден инфаркт след реперфузия и забавят развитието на сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт.

ИЗОФОРМИ НА СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗАТА

Нарушеният баланс между образуването на реактивни кислородни съединения (reactive oxygen species, ROS) и антиоксидантните защитни системи в организма е известен като оксидативен стрес [1]. ROS са атоми или молекули, съдържащи един или повече несдвоени електрони, поради което са високореактивни [1]. Обезвреждането на супероксидния анион в съдовата стена се осъществява от антиоксидантните ензими: супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза (GHPx) и каталаза (CAT) чрез реакцията: $2\text{H}^+ + 2\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$.

Три изоформи на SOD са изолирани при бояйниците: съдържаща манган (MnSOD) в митохондриите и съдържаща мед и цинк (Cu/Zn SOD): в цитозола на клетката и извънклетъчна изоформа (свързана посредством хепарансулфата с повърхността на съдовата стена) [2]. Други функции на трите изоформи са: запазване на биологичната активност на получения от ендотела релаксиращ фактор (EDRF, азотен оксид – NO) и свързаните с NO сигнални пътища; синтез на H_2O_2 , за който се предполага, че функционира като хиперполяризиращ фактор в съдовите гладкомускулни клетки (EDHF) и предиз-

виква вазодилатация [2]. Дефицитът на никоя от изоформите на SOD не е свързан с компенсаторна свръхекспресия на другите изоформи [2].



Фиг. 1. Обезвреждане на супероксидния анион [2]

Cu/Zn SOD, цитозолна SOD е повишена при жени под влияние на естрогените, в ендотела под действие на стреса върху съдовата стена (shear stress), включително при физически усилия [2].

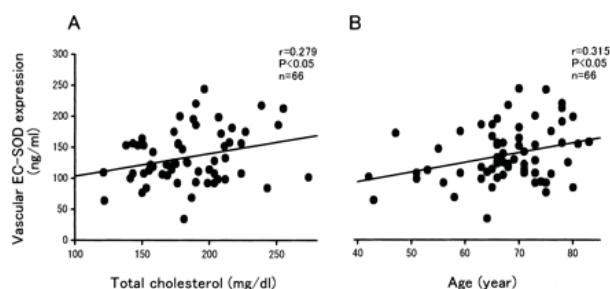
В нормални условия електронотранспортните вериги в митохондриите са основен източник на супероксидни аниони и поради субклетъчната си локализация митохондриалната изоформа на SOD, Mn SOD, е първа линия на защита на клетките срещу оксидативния стрес. Дефицитът на MnSOD при проучвания с опитни животни – мишки, е свързан със сърдечни увреждания [2]. Естрогените повишават експресията на MnSOD. Проинфламаторните цитокини и ангиотензин II (AT II) повишават концентрацията на MnSOD протеина и AT II намалява активността му. Синтезът на MnSOD се променя при атеросклероза, в началото се увеличава, а с времето се понижава. MnSOD се повишава при хипертонична болест [2]. Заместването на една база в гена на MnSOD предизвиква заместване на аминокиселината аланин с валин в сигналния пептид на ензима и промяна на конформацията му (от α -хеликс в β -лист). Това намалява ефективността на транспорта на ензима до мястото на функционирането му – митохондриите. В проучвания аланин вариантът на MnSOD е свързан с по-ниски нива на оксидативен стрес и oxLDL [3], с по-голяма функционална активност на MnSOD в макрофагите, което определя висок толеранс към апоптоза. Повишената преживяемост на макрофагите в късните стадии на процеса на атеросклерозата е от значение за забавянето на прогресията ѝ [4].

Основната изоформа на SOD в съдовата стена е екстрацелуларната SOD, EcSOD. Основен източник на EcSOD е съдовата мускулатура. EcSOD е разположена извънклетъчно, свързана

с протеоглигани на екстрацелуларния матрикс. Разполага се във всички слоеве на съдовата стена и е с най-голяма концентрация между ендотелния и мускулния слой. Смята се, че е основната изоформа на SOD, която протектира NO при дифузията му през съдовата стена до гладкомускулните клетки, където функционира. Експресията на EcSOD нараства при физическо усилие. Концентрацията на EcSOD се променя при хипертония, атеросклероза, захарен диабет. При коронарна атеросклероза ензимната активност и генната експресия на EcSOD са понижени в съдовите гладкомускулни клетки на атеросклеротичните плаки. В атеросклеротичните лезии пенестите клетки произвеждат дефектен тип EcSOD, продукт на по-къс РНК транскрипт [5]. Хепаран сулфатът – физиологичният лиганд на EcSOD, се понижава в атеросклеротичните лезии и това също е свързано с понижаване на концентрацията на EcSOD в съдовата стена. EcSOD се понижава и под действието на хомоцистеина – рисков фактор за атеросклероза и под влияние на някои цитокини (TNF- α), чиято концентрация е повишена при коронарна атеросклероза и при остри коронарни синдроми [5]. NO, образуван в ендотела, стимулира освобождаването на EcSOD от съдовата гладка мускулатура по паракринен път. При пациентите с коронарна атеросклероза ниската NO бионаличност допринася за понижаване на активността на SOD [5], като лечението с АТ₁ рецепторни антагонисти и ACE инхибитори повишава нивата на EcSOD [6].

Гените, определящи различията в плазмените нива на EcSOD, допринасят за различен риск за коронарната атеросклероза и миокардния инфаркт. Вариант на структурния ген на EcSOD е причина за промяна в концентрацията и функцията на ензима. Мисенс мутация (точкова мутация с промяна само на един нуклеотид, което променя кодона и кодираната аминокиселина), води до заместване на една аминокиселина – аргинин, на 213-а позиция с глицин, Gly в пептидната верига на хепарансулфат-свързващия домейн на ензима. Тази промяна корелира с по-висока честота на ИБС сред пациентите в няколко изследвани популации. В резултат на генния вариант се нарушава свързването на EcSOD с ендотела на съдовата стена и се повишава концентрацията на EcSOD в плазмата между 3 и 10 пъти (около 400 ng/ml), а концентрацията ѝ в съдовата стена се понижава [7]. Това е свързано с по-високи нива на O₂⁻ в съдовата стена и с нарушена ендотел-зависима вазодилатация. Носителите на генния вариант са предразположени към развитието на коронарна атеросклероза [7-10]. Честотата на генния вариант EcSOD_{R213G} в различните популации е различна:

6% в Япония, 3,2% в Австралия, 2,2% в Швеция [10]. Плазмените нива на EcSOD са негативно свързани с тютюнопушенето, с мъжкия пол, с анамнезата за преживян миокарден инфаркт, с нивата на триглицеридите и позитивно – с нивата на липопротеините с висока плътност. Не се наблюдава корелация между индекса на телесна маса (BMI) и EcSOD [10] (фиг. 2).



Фиг. 2. Корелация между стойностите на EcSOD и общия холестерол и възрастта [27]

Над 35% от вариабилната експресия на EcSOD е резултат от ефектите на други гени, различни от R213G генетичния вариант в хромозома 4 [10]. Установена е до 38,6% вариация на плазмените нива на EcSOD в зависимост от изброените показатели (пол, възраст, плазмени нива на HDL, apo A-I и креатинин) [10].

РОЛЯ НА ОКИСДАТИВНИЯ СТРЕС И SOD ЗА РАЗВИТЕТО НА КОРОНАРНА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Високите нива OxLDL повлияват неблагоприятно растежа и диференцирането на ендотелните прогениторни клетки (EPC). EPC са основен източник за възстановяване на съдовата интима при увреда (балонна ангиопластика и миокарден инфаркт), за ограничаване на пролиферацията на гладкомускулните клетки и за поддържане на нормален съдов тонус. Чрез лектин-подобни рецептори или чрез Fas-зависим път oxLDL повишават експресията на p53. P53 индуцира конформационни промени в проапоптозни гени (Bax) и преминаването им в митохондриите с активиране на апоптозата на EPC. Антиоксиданти като Zn/CuSOD и MnSOD предотвратяват окислението на LDL и индуцираната от oxLDL апоптоза на човешки ендотелни, EPC и гладкомускулни клетки в клетъчни култури [11, 12]. Повишеното образуване на реактивни кислородни съединения в резултат от дефицит на MnSOD в митохондриите е свързано с възникване на оксидативни микрелезии в митохондриалната ДНК на съдовите клетки. В резултат настъпват промени във фенотипа на ендотелните и на гладкомускулните клетки в съдовата стена,

които подпомагат формирането на атеросклеротичните плаки [12].

Ендотелните съдови клетки, „активирани“ от oxLDL, експресират повърхностни молекули и атрактантни протеини, които привличат циркулиращи моноцити в съдовата стена, където последните се трансформират в макрофаги [1]. Ангажирането на макрофаги, освобождаването на цитокини с последваща възпалителна реакция, пролиферацията и апоптозата на гладкомускулни клетки на съдовата стена са свързани с развитието на микросъдова дисфункция. Микросъдовата дисфункция е причина за персистиращи епизоди на гръдна болка при пациенти с ангиографски нормални епикардни съдове – сърдечен синдром X (CSX), и се среща по-често при жени. В проучвания е установена повишена активност на SOD при пациенти със CSX в сравнение със здрави индивиди и в сравнение с пациенти с коронарна атеросклероза. Повишението на SOD корелира негативно с ендотелната функция, съответно с кръвоток-медираната вазодилатация (KMB) [13]. След шестмесечно лечение с ACE инхибитори и статини (Ramipril, Atorvastatin) се наблюдава понижаване на активността на SOD при пациенти с CSX до тези при здрави индивиди и подобряване на ендотелната функция и KMB [13]. Подобно повишение на активността на SOD е описано при млади хора с фамилен хиперхолестеролемия [14]. Повишената активност на SOD в сравнение със здравите индивиди е компенсаторен механизъм в отговор на повишения оксидативен стрес при пациентите с CSX и фамилен хиперхолестеролемия [14]. За разлика от пациентите с микросъдова дисфункция, активността на EcSOD в плазмата и в хемоглизираните еритроцити при индивиди с обструктивна коронарна артериална болест е трайно понижена (при коронарна атеросклероза – 63 ± 11 U/l; здрави контроли – 126 ± 14 U/l) [5, 7, 14]. EcSOD не е в състояние да неутрализира товара свободни O_2^- радикали и да предотврати прогресията на микросъдовата дисфункция до обструктивна коронарна атеросклероза [14].

Роля на Ox LDL и SOD за процеса на възпаление при атеросклероза и за нестабилността на атеросклеротичните плаки

В субендотела oxLDL участват в прогресията на атеросклеротичната плака. OxLDL са провъзпалителен стимул. В съдовата стена OxLDL предизвикват експресията на toll-like рецептори (TLR) и активирането на Т-лимфоцитите [15]. Апоптозата на макрофагите има различна роля за атеросклерозата в началните и в напредналите етапи на процеса. В началните етапи акцелерираната

апоптоза на макрофагите потиска процеса на възпаление. В късните стадии на атеросклерозата дефектната фагоцитоза на макрофагите, подложени на апоптоза, предизвиква постапоптозна некроза, активиране на възпалението и нестабилност на атеросклеротичните плаки. OxLDL инхибират експресията на SOD в атеросклеротичните плаки [4]. Повишената активност на MnSOD в макрофагите определя повишената им резистентност към апоптоза, индуцирана от oxLDL. При жени под действието на естрогените повишената активност на MnSOD забавя прогресията на атеросклерозата, стабилизира съществуващи атеросклеротични плаки, редуцира риска от развитие на ИБС и миокарден инфаркт [4].

ПРОМЕНИ В ОКСИДАТИВНИЯ СТРЕС И АНТИОКСИДАНТНИТЕ ЕНЗИМИ ПОД ВЛИЯНИЕ НА ПОЛОВИТЕ ХОРМОНИ

В проучване на Strehlow и сътр. 17 β -естрадиолът понижава AT II-индуцираната продукция на свободни радикали в клетъчни култури на съдови гладкомускулни клетки чрез повишаване на експресията и ензимната активност на MnSOD и EcSOD. Половите хормони повлияват оксидативния стрес в миокарда и активността на антиоксидантните ензими. В изследвания с опитни животни – при женските плъхове се установява по-висока активност на SOD в миокарда [16]. Дефицитът на естрогени при опитни животни след двустранна овариектомия е свързан с понижена експресия на EcSOD и MnSOD и повишено образуване на свободни радикали в миокарда и макрофагите [16-18]. Активността на SOD в макрофагите при женски плъхове, дори след овариектомия, остава по-висока в сравнение с контролните мъжки плъхове [17, 18]. Показателите на оксидативния стрес се понижават [16-18], а активността на SOD се повишава [16] при приложение на заместителна терапия с естрогени. Според данни и от други проучвания, повишението на оксидативния стрес при мъжкия пол се дължи на прооксидативния ефект на тестостерона [19]. Kim и сътр. демонстрират, че орхиектомията при мишки засилва постисхемичната експресия и активност на MnSOD в бъбречна тъкан, потиска окислението на липидите и определя резистентността на бъбречната тъкан към исхемично/реперфузионно (I/R) увреждане. Следователно тестостеронът инхибира антиоксидантните защитни системи и повишава вероятността за постисхемично увреждане в някои тъкани [20].

В проучвания с хора маркерите на оксидативния стрес (малондиалдехидът, реагиращите с тиобарбитуровата киселина субстанции и 8-изопростогландин F₂ α) са по-ниски при жените и при тренираните индивиди [21, 22]. При жените

естрогените са в състояние да модулират активността на ензимите, образуващи O_2^- (никотинамид-аденин-динуклеотид фосфат – NADPH оксидазата) [23] и да повишават активността на антиоксидантните ензими, разграждащи ROS.

Подобно на проучванията с животни, при здрави жени нивата на SOD са по-високи в сравнение с мъжете [7]. Млади жени, подложени на терапия с GnRH и hFSH, при процедура за *in vitro* фертилизация, по-високите естрогенни нива са свързани с повишена EcSOD и MnSOD експресия в циркулиращите моноцити.

Повишението на общия антиоксидантен статус при част от болните със синдром на овариална поликистоза (POS) корелира положително с нивата на андрогените и вероятно определя по-благоприятните физиологични промени – липсата на инсулинемия и затлъстяване при част от пациентките с POS [24].

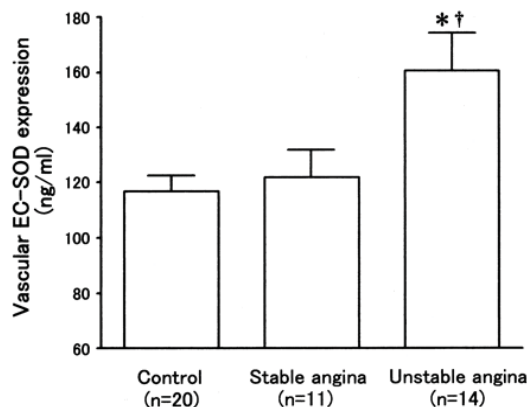
С настъпване на менопаузата физиологичното понижение на естрогенната секреция при жени повишава оксидативния стрес. Понижават се сигнификантно нивата на антиоксидантните ензими, вкл. SOD [25]. Това е свързано с допълнително влошаване на метаболитния профил при жени с други рискови фактори за коронарна атеросклероза като захарен диабет [26].

SOD И МИОКАРДЕН ИНФАРКТ

Много ниските нива на EcSOD са свързани независимо от други фактори с риск от миокарден инфаркт при пациенти с ангиографски доказана коронарна атеросклероза [7, 27]. Ниските нива на SOD отразяват понижено образуване на ензима, което предразполага пациента към оксидативно увреждане и коронарна атеросклероза. Степента на понижено ниво на EcSOD не корелира с тежестта на коронарната атеросклероза (броя на съдовете със сигнификантни коронарни стенози) [7]. От пациентите с миокарден инфаркт, повишената експресия на EcSOD е свързана с настъпване на миокарден инфаркт в по-късна възраст [27]. Нивото на EcSOD се повишава при остри коронарни синдроми (фиг. 3).

Миокардната реперфузия и спасяването на миокард може да се прогнозира с промяната на активността на EcSOD [28]. Активността на SOD в плазмата не се променя сигнификантно при пациенти с неуспешна коронарна реваскуларизация и при тези с *no-reflow* феномен. В проучването на Tomoda и сътр. [28] плазмените нива на EcSOD се повишават (от $3,2 \pm 0,17$ U/l на $4,66 \pm 0,29$ U/l) на първия час след успешна ПКИ и се нормализират на осмия час. В проучването на Horiuchi и сътр. при миокарден инфаркт без възстановяване на

проходимостта на инфаркт-свързаната коронарна артерия нивото на EcSOD се повишава по-късно през първите 24 часа и се нормализира на седмия ден след инфаркта [27].



Фиг. 3. Повишение на EcSOD при нестабилна стенокардия [27]

Максималното повишение на EcSOD корелира негативно с ензимните маркери за миокардна некроза. Максималното повишение на активността на SOD корелира със степента на подобрение на ЛК контрактилна функция. При проучвания с животни – кучета, по-продължителната реперфузия, последвана от оклузия на инфаркт-свързаната артерия предизвиква по-силно повишение на маркерите на оксидативния стрес, като активността на SOD в засегнатия миокард е по-значително понижена [12].

Роля на SOD в процеса на исхемия/РЕПЕРФУЗИЯ ПРИ МИОКАРДЕН ИНФАРКТ

В някои проучвания има данни, че успешната реперфузия при остър миокарден инфаркт при жени е свързана с по-голям индекс на спасяване на миокарда, по-малка големина на инфаркта, по-ниска степен на микросъдова обструкция в сравнение с изследваните мъже [29]. Исхемично-реперфузионната увреда е свързана със загуба на миокард след критичен период на коронарна оклузия с възстановяване проходимостта на съда. Исхемия с последваща реперфузия се наблюдава при тромболиза, ангиопластика и коронарни байпас операции, при които се възстановява кръвотока, като се ограничава увреждането на сърцето. При исхемично-реперфузионното увреждане настъпват серия събития: реперфузионни аритмии, микросъдова увреда, миокардно зашеметяване (*stunning*, „обратима механична дисфункция“). На клетъчно ниво настъпват загуба на адренергични пътища, промяна в генната експресия, апоптоза и некроза на клетките [30]. Кратките епизоди на миокардна исхемия индуцират бифазна реакция на

протекция на миокарда от исхемичната увреда – ранно и късно (между 12-24-ия до 72-рия час от началото на исхемията) исхемично прекондициониране (ischemic preconditioning). Исхемията, последвана от реперфузия на миокарда, предизвиква оксидативен стрес и увеличаване на броя на апоптозните клетки и големината на инфаркта. Сигналният път на апоптозата включва стимулиране на клетъчни рецептори (Fas), активиране на каспази (аспартат-специфични протеази), фрагментиране на протеини и ДНК и клетъчна смърт. Антиапоптозният ген Bcl-2 блокира програмираната клетъчна смърт по различни механизми: свързва се с проапоптозни молекули и регулира леталната им активност, включва се във вътреклетъчните мембрани (на митохондрии, ядрото, ендоплазмения ретикулум) и повишава стабилността им. Активността на Bcl-2 се регулира от гени от фамилията Bcl-2. Продуктите на b-гените: bax, bik, bad образуват хомодимери с bcl-2 и го инактивират, като тласкат клетката по пътя на апоптозата. ДНК мутациите активират p53 гена. P53 протеинът прекъсва клетъчния цикъл за репарация на ДНК или активиране на bax и инициране на апоптозата. Активността и генната експресия на антиоксидантните ензими MnSOD, CAT, GSHPx са значително повишени в сърца на опитни животни, подложени на повтарящи се цикли на исхемия-реперфузия. В процеса на исхемичното прекондициониране се повишава регулацията на Bcl-2, като се потиска апоптозата [31]. Проучвания са показали, че повишението на Zn/CuSOD в цитоплазмата и на MnSOD в митохондрии променят значително кинетиката на транскрипционните фактори – NF-κB и активаторен протеин-1, AP-1. По този механизъм Zn/CuSOD и по-значително MnSOD повишават транскрипцията на антиапоптозните гени Bcl-2 и p53 и понижават експресията на проапоптозните гени Bad, Bcl-xL, Caspase-3, PDK 1 (фосфоинозитид-зависима киназа-1), фосфо-Akt с потискане на програмираната клетъчна смърт в процеса на исхемичното пренастройване [32]. Повишаването на активността на MAP киназата и NF-κB под влияние на естрогените повишава експресията на антиоксидантните ензими MnSOD и GSHPx [33]. Антиоксидантните ензими са вероятният посредник, чрез който естрогените потискат апоптозата, коронарната атеросклероза и исхемично-реперфузионно увреждане при миокарден инфаркт.

Емболизацията на малките съдове от кръвни клетки (тромбоцити и левкоцити) и от атеротромботични материи провокира и поддържа миокардната исхемия в малки райони на реперфузирани области. Възстановяването на кръвотока и притока на O₂ в околните тъкани е свързано с

образуване на съдържащи кислород свободни радикали. На клетъчно ниво те предизвикват директна оксидативна увреда на ДНК, митохондрии, протеините и липидите и инактивиране на клетъчни ензими (Na⁺-K⁺-АТРаза и Ca²⁺-АТРаза в клетъчната мембрана и в мембраната на саркоплазмения ретикулум) с повишаване на Ca²⁺ в клетката. Тези процеси са свързани с развитието на контрактилна и метаболитна дисфункция на миокарда и некроза на кардиомиоцитите (contraction band necrosis) [30]. Късното исхемично прекондициониране е свързано с повишение на концентрацията на MnSOD в миокарда, която възстановява активността на ензима 5'-нуклеотидаза (потисната от образуваните ROS). В резултат се повишава освобождаването на аденозин [34]. Доказано е, че активирането на аденозин-A₁ рецепторите индуцира забавената кардиопротекция при миокарден инфаркт при опитни животни. Чрез провокиране на вазодилатация, противовъзпалителни и инхибиращи тромбоцитите ефекти аденозинът намалява степента на микросъдова обструкция и на реперфузионна увреда и ограничава големината на миокардния инфаркт [35, 36].

РЕМОДЕЛИРАНЕ НА СЪРЦЕТО СЛЕД МИОКАРДЕН ИНФАРКТ – РОЛЯ НА ОКСИДАТИВНИЯ СТРЕС И SOD

Пациентите, преживели миокарден инфаркт, са с повишен риск от развитието на сърдечна недостатъчност. Аутопсионни проучвания показват, че некрозата и апотозата при миокарден инфаркт протичат с по-ниска интензивност при жените в сравнение с мъжете [37]. При жените степента на ЛК дилатация е по-малка в сравнение с мъжете в острата фаза на миокардния инфаркт и при последващото ЛК ремоделиране [37]. Жените със сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт имат по-често съхранена ЛК систолна функция и по-добра прогноза. След миокарден инфаркт експресията на ензимите, образуващи ROS-NADPH оксидазите, е повишена в зоната на инфаркта, а по-късно – в незазегнатия от инфаркта миокард. Неутрофилите и макрофагите са основните клетки, експресирани NADPH оксидазите. Нарушената антиоксидантна защита също играе роля за оксидативния стрес в засега от инфаркт миокард. Singal и сътр. демонстрират прогресивно понижаване на антиоксидантните ензими SOD, GPx и CAT в кардиомиоцитите на опитни животни след миокарден инфаркт. Ранното компенсаторно повишение на антиоксидантните ензими в незазегнатия от инфаркта миокард може да осигури

защита срещу оксидативния стрес. Прогресивното потискане на ЛК систолна функция и сърдечна недостатъчност в хроничната фаза на инфаркта се развива в резултат от настъпил дефицит на антиоксидантните ензими и в незащитения от инфаркта миокард [38]. Оксидативният стрес може да индуцира повечето промени, предизвикващи ремоделиране на миокарда: възпалителна реакция, апоптоза на кардиомиоцитите, фиброгенеза, клетъчна пролиферация и хипертрофия [39]. Всички тези процеси са негативно регулирани от естрогените, поради което миокардното ремоделиране протича по-благоприятно при жените [39].

ТЕРАПЕВТИЧНИ ИНТЕРВЕНЦИИ И SOD

Концентрацията и активността на EcSOD се понижава значително в стената на коронарните артерии след балонна увреда при опити с животни [40]. При проучвания с животни генният трансфер на EcSOD редуцира честотата на неоинтималното формиране, възпалението и рестенозите, предизвикани от съдовата травма при балонна дилатация [40]. Свъръхекспресията на EcSOD чрез генен трансфер ограничава развитието на миокарден stunning и намалява големината на инфаркта и на исхемично-реперфузионното увреждане [40]. MnSOD и ендотелната NO синтаза (eNOS), прилагани едновременно, намаляват големината на миокардния инфаркт след реперфузия [40]. В други проучвания с животни приложението на рекомбинантна SOD редуцира реперфузионните аритмии, без да подобрява нарушената сегментна кинетика и без да ограничава размера на миокардната некроза [40]. Продължителното вливане на рекомбинантна SOD при пациенти с миокарден инфаркт и проведена коронарна реваскуларизация до шестия час от началото на исхемичната болка не води до допълнително подобрение на ЛК глобална функция и сегментна кинетика при проучвания с хора [41]. Но в това проучване средното време от началото на исхемията до реперфузията е четири часа. По-голямата част от експерименталните проучвания не показват редукция на големината на миокардния инфаркт при исхемия с продължителност над два часа [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оксидативният стрес и високите нива на oxLDL определят повишен риск от ИБС, от развитие на остри коронарни синдроми и неблагоприятни събития след миокарден инфаркт. Генетичните варианти на супероксиддисмутаза с намалена функционална активност на ензима са свързани с нарушена антиоксидантна защита на

съдовата стена и с повишен коронарен риск. Позитивният ефект на естрогените върху активността на изоформите на супероксиддисмутаза определя ниски нива на оксидативен стрес (oxLDL), по-късно развитие на коронарната атеросклероза и на острите коронарни синдроми при жени, по-малката степен на миокардно увреждане, по-благоприятно миокардно ремоделиране и по-добра прогноза след миокарден инфаркт при жени.

Библиография

1. Stocker, R. et J. Keancy. Role of oxidative modification in atherosclerosis. – *Physiol. Rev.*, **84**, 2004, 1381-1480.
2. Faraci, F. M. et S. P. Didion. Vascular protection: Superoxide dismutase isoforms in the vessel wall. – *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **24**, 2004, 1367-1373.
3. Gottlieb, M. G. et al. Association among oxLDL levels, MnSOD, apolipoprotein E polymorphisms, and cardiovascular risk factors in a south Brazilian region population. – *Genet. Mol. Res.*, **4**, 2005, 691-703.
4. Fujimoto, H. et al. Manganese superoxide dismutase polymorphism affects the oxidized low-density lipoprotein induced apoptosis of macrophages and coronary artery disease. – *Eur. Heart J.*, **29**, 2008, 1267-1274.
5. Fukai, T. et al. Extracellular superoxide dismutase and cardiovascular disease. – *Cardiovasc. Res.*, **55**, 2002, 239-249.
6. Horing, B. et al. Comparative effect of ACE inhibition and AT II type-1 receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary artery disease; role of superoxide dismutase. – *Circulation*, **103**, 2001, 799-805.
7. Wang, X. L. et al. Plasma extracellular superoxide dismutase levels in Australian population with coronary artery disease. – *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **18**, 1998, 1915-1921.
8. Chu, Y. et al. Vascular effects of the human extracellular superoxide dismutase R213G variant. – *Circulation*, **112**, 2005, 1047-1053.
9. Juul, K. et al. Genetically reduced antioxidative protection and increased ischemic heart disease risk: The Copenhagen City Heart Study. – *Circulation*, **109**, 2004, 59-65.
10. Mahaney, M. C. et al. Plasma levels of extracellular superoxide dismutase in an Australian population: genetic contribution to normal variation and correlations with plasma nitric oxide and apolipoprotein A-I levels. – *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **20**, 2000, 683-688.
11. Guo, Z. M. et al. Changes in expression of antioxidant enzymes affect cell-mediated LDL oxidation and oxidized LDL-induced apoptosis in mouse aortic cells. – *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **21**, 2001, 1131-1138.
12. Chen, L. Y. et al. Myocardial neutrophil infiltration, lipid peroxidation, and antioxidant activity after coronary artery thrombosis and thrombolysis. – *Am. Heart J.*, **129**, 1995, 211-218.
13. Pizzi, C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cardiac syndrome X: role of superoxide dismutase activity. – *Circulation*, **109**, 2004, 53-58.
14. Landmesser, U. et al. Vascular extracellular superoxide dismutase activity in patients with coronary artery disease. Relation to endothelium-dependent vasodilation. – *Circulation*, **101**, 2000, 2264-2270.
15. Holvoet, P. et al. Oxidized low-density lipoprotein correlates positively with toll-like receptor 2 and interferon regulatory factor-1 and inversely with superoxide dismutase-1 expression: studies in hypercholesterolemic swine and THP-1 cells. – *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **26**, 2006, 1558-1565.

16. Barp, J. et al. Myocardial antioxidant and oxidative stress changes due to sex hormones. – *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 35, 2002, 1075-1081.
17. Azevedo, R. B. et al. Regulation of antioxidant enzyme activities in male and female rat macrophages by sex steroids. – *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 34, 2001, 683-687.
18. Strehlow, K. et al. Modulation of antioxidant enzyme expression and function by estrogen. – *Circul. Res.*, 93, 2003, 170-177.
19. Klappinska, B. et al. Effects of castration and testosterone replacement on the antioxidant defense system in rat left ventricle. – *J. Physiol. Sci.*, 58, 2008, 173-177.
20. Kim, J. et al. Orchiectomy attenuates post-ischemic oxidative stress and ischemia/reperfusion injury in mice. A role for manganese superoxide dismutase. – *J. Biol. Chem.*, 281, 2006, 20349-20356.
21. Ide, T. et al. Greater oxidative stress in healthy young men compared with premenopausal women. – *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 22, 2002, 438-442.
22. Hamidi, P. et al. Comparison of oxidative stress and antioxidant capacity before and after running exercises in both sexes. – *Gender Med.*, 6, 2009, 587-595.
23. Wagner, A. H., M. R. Schroeter et M. Hecker. 17-Estradiol inhibition of NADPH oxidase expression in human endothelial cells. – *FASEB J. Federat. Am. Soc. Exp. Biol.*, 15, 2001, 2121-2130.
24. Verit, F. F. et O. Erel. Oxidative stress in nonobese women with polycystic ovary syndrome: correlations with endocrine and screening parameters. – *Gynecol. Obstetr. Investig.*, 65, 2008, 233-239.
25. Krstevska, M. et al. Menopause, coronary artery disease and antioxidants. – *Clin. Chem. Lab. Med.*, 39, 2001, 641-644.
26. Kumawat, M. et al. Study of changes of antioxidant enzymes status in diabetic postmenopausal group of women suffering from cardiovascular disease. – *Clin. Lab.*, 58, 2012, 203-207.
27. Horiuchi, M. et al. Upregulation of vascular extracellular superoxide dismutase in patients with acute coronary syndromes. – *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 24, 2004, 106-111.
28. Tomoda, H. et al. Superoxide activity as a predictor of myocardial reperfusion and salvage in acute myocardial infarction. – *Am. Heart J.*, 131, 1996, 849-856.
29. Canali, E. et al. Impact of gender differences on myocardial salvage and post-ischaemic left ventricular remodelling after primary coronary angioplasty: new insights from cardiovascular magnetic resonance. – *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag.*, 13, 2012.
30. Dhalla, N. S. et al. Status of myocardial antioxidants in ischaemia – reperfusion injury. – *Cardiovasc. Res.*, 47, 2000, 446-456.
31. Maulik, N. et al. Ischemic preconditioning reduces apoptosis by upregulating anti-death gene Bcl-2. – *Circulation*, 100, 1999, Suppl. 19, II369-375.
32. Yang, J. et al. Genetic redox preconditioning differentially modulates AP-1 and NF- κ B responses following cardiac ischaemia/reperfusion injury and protects against necrosis and apoptosis. – *Mol. Ther.*, 7, 2003, 341-353.
33. Borrás, C. et al. 17 β -oestradiol up-regulates longevity-related, antioxidant enzyme expression via the ERK2^{MAPK}/NF κ B cascade. – *Aging Cell*, 4, 2005, 113-118.
34. Takashima, S. et al. Superoxide dismutase restores contractile and metabolic dysfunction through augmentation of adenosine release in coronary microembolization. – *Circulation*, 87, 1993, 982-995.
35. Dana, A. et al. Adenosin A1-receptor activation induces delayed preconditioning in rats mediated by manganese superoxide dismutase. – *Circulation*, 101, 2000, 2841-2848.
36. Desmet, W. et al. High-dose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. – *Eur. Heart J.*, 32, 2011, 867-877.
37. Piro, M. et al. Sex-related differences in myocardial remodeling. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 55, 2010, 1057-1065.
38. Singal, P. K. et M. F. Hill. Right and left myocardial antioxidant responses during heart failure subsequent to myocardial infarction. – *Circulation*, 96, 1997, 2414-2420.
39. Sun, Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors. – *Cardiovasc. Res.*, 81, 2009, 482-490.
40. Lavu, M., S. Gundewar et D. J. Lefer. Gene therapy for ischemic heart disease. – *J. Mol. Cell. Card.*, 50, 2011, 742-750.
41. Flaherty, J. T. et al. Recombinant human superoxide dismutase (h-SOD) fails to improve recovery of ventricular function in patients undergoing coronary angioplasty for acute myocardial infarction. – *Circulation*, 89, 1994, 1982-1991.

Постъпил за печат на 29 август 2012 г.