

РОЛЯ НА ВЪЗПАЛЕНИЕТО И ОКСИДАТИВНИЯ СТРЕС В ПАТОГЕНЕЗАТА НА ОБСТРУКТИВНАТА КОРОНАРНА БОЛЕСТ И МИКРОВАСКУЛАРНАТА БОЛЕСТ

Ж. ЧЕРНЕВА¹, Р. ЧЕРНЕВА², Д. СВИНАРОВ³, Е. МАНОВ¹, Н. РУНЕВ¹, Д. ПЕТРОВА² и О. ГЕОРГИЕВ²

¹Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“ – София

²Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“, Клиника по пулмология, УМБАЛ „Александровска“ – София

³Централна лаборатория по терапевтичен лекарствен мониторинг и клинична фармакология, УМБАЛ „Александровска“ – София

ROLE OF OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATION IN THE PATHOGENESIS OF OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERY DISEASE AND MICROVASCULAR DISEASE

ZH. CHERNEVA¹, R. CHERNEVA², D. SVINAROV³, E. MANOV¹, N. RUNEV¹, D. PETROVA² AND O. GEORGIEV²

¹Department of Internal Medicine, Clinic of Cardiology, UMHAT “Aleksandrovskia” – Sofia

²Department of Internal Medicine, Clinic of Pulmonology, UMHAT “Aleksandrovskia” – Sofia

³Department of Central Laboratory and Clinical Pharmacology, UMHAT “Aleksandrovskia” – Sofia

Резюме. Основно нарушение в патогенезата на микрovasкуларната болест е намаленият коронарен резерв при ангиографски изключена обструктивна коронарна болест. Съществуват различни хипотези за етиологията на микрovasкуларната болест – нарушена автономна регулация, увеличено възприятие за болка, ендотелна дисфункция, повишени нива на възпалителните медиатори, хиперкоагулационен статус, хиперконтрактилност на гладкомускулните клетки в близост до необструктивна плака, хормонален дисбаланс. Според съвременните разбирания възпалението и оксидативният стрес са ключови патофизиологични механизми за развитието на микрovasкуларна болест. Изследването на маркерите за оксидативен стрес (уринна концентрация на 8-изопростани) и възпаление (плазмени нива на hsCRP и resistin) при пациенти с микрovasкуларна болест и обструктивна коронарна болест ще помогне за определянето им като допълнителни и/или независими диагностични маркери при тези заболявания, както и за изясняването на ключови механизми в тяхната патогенеза.

Ключови думи: оксидативен стрес, възпаление, микрovasкуларна болест, обструктивна коронарна болест

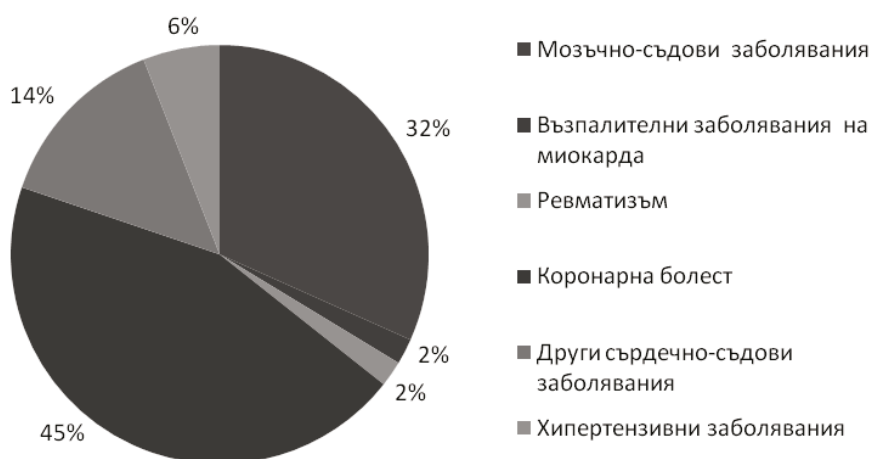
Summary. A basic impairment in the pathogenesis of microvascular disease is the decreased coronary reserve when obstructive coronary artery disease is excluded. There are different hypothesis for the etiology of microvascular disease – impaired autonomous regulation, increased perceivment of pain, endothelial dysfunction, increased levels of inflammatory cytokines, hypercoagulative status, hypercontractility of smooth muscle cells near non-obstructive plaques, hormone disbalance. According to contemporary data, inflammation and oxidative stress are the key pathophysiological mechanisms for microvascular disease. Testing markers for oxidative stress (urine 8-isoprostanes levels) and inflammation (hsCRP and resistin plasma levels) in patients with microvascular disease and obstructive coronary artery disease can help to define them as additional and/or independent diagnostic markers for these diseases, as well as to clarify the key mechanisms for their pathogenesis.

Key words: oxidative stress, inflammation, microvascular disease, obstructive coronary artery disease

ВЪВЕДЕНИЕ

Коронарната болест на сърцето е най-честата причина за сърдечно-съдова смъртност (45%), което е около 7.2 млн. смъртни случая годишно, или 12% от общата смъртност (фиг. 1).

Обструктивната коронарна болест е най-честото сърдечно заболяване и се дължи на атеросклеротична плака, стесняваща с 50% или повече лумена на най-малко една от коронарните артерии, което намалява коронарния кръвоток и води до исхемия [1, 2].



Фиг. 1. Разпределение на сърдечно-съдовата смъртност по причини [1]

От друга страна, се установява, че немалка част от пациентите, подложени на коронарна ангиография, имат нормални епикардни коронарни артерии или необструктивна коронарна болест [3].

Няма универсално приета дефиниция за микроваскуларна болест. През 1973 г. Kemp et al. [4] въвеждат понятието коронарен синдром X за пациенти със следната триада: ангина пекторис, позитивен тест с натоварване и ангиографски нормални коронарни артерии. Класическата дефиниция за микроваскуларна болест е свързана с увеличаване на коронарния кръвоток с по-малко от 2.5 пъти при максимални хиперемични стимули (приложе-

ние на аденозин), при липсата на обструктивна коронарна болест. В резултат на това се потенцира дилатацията на епикардните коронарни артерии, което може да се използва като сурогатен маркер за микроваскуларна болест при гръдна болка и липса на обструктивна коронарна болест [4, 5].

В патофизиологията на коронарния синдром X се обсъждат: нарушен баланс между ендотел-зависими вазодилататори (азотен оксид) и вазоконстриктори (ендотелин-1); хормонален дисбаланс (което обяснява по-голямата му честота при

жени в менопауза); нарушена функция на малките (с диаметър < 100-200 μm) коронарни съдове (резултат от нарушена резистентност на ниво преартериоли или артериоли); увеличено възприемане за болка в резултат на промяна в регулацията на автономната нервна

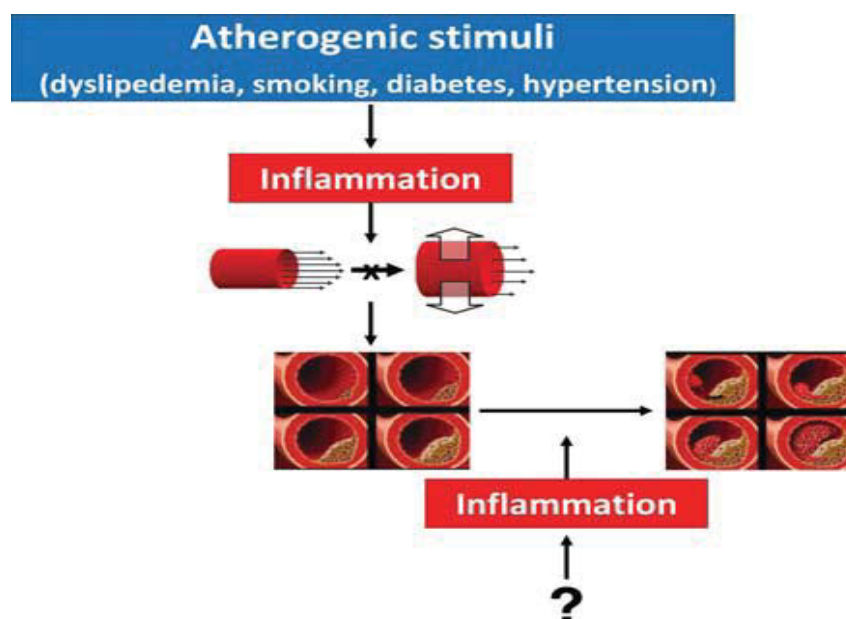
система, активация на определена зона в кората на главния мозък и/или намалена активност на ендогенната опиоидна система.

Ролята на възпалението и оксидативния стрес при пациенти с микроваскуларна болест все още не е напълно изяснена. Около 30% от пациентите с необструктивна коронарна болест и ендотелна дисфункция развиват обструктивна коронарна болест в рамките на 10 години. Това може да е причина за развитие на миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност и внезапна сърдечна смърт. Усложненията от микроваскуларната болест представляват 2.5% от неблагоприятните сърдечно-съдови събития годишно [5, 6].

МАРКЕРИ ЗА ВЪЗПАЛЕНИЕ ПРИ ОБСТРУКТИВНА КОРОНАРНА БОЛЕСТ И МИКРОВАСКУЛАРНА БОЛЕСТ

Основните проинфламаторни цитокини (TNF- α , IL-1 β и IL-6) се продуцират от различни източници в организма – сърцето, мастната тъкан, съдовата стена, храносмилателната, имунната система. Те стимулират синтеза на серумен амилоид А (SAA), С-реактивен протеин (CRP) и фибриноген в черния дроб. Тази каскада от

проинфламаторни цитокини потиска ендотелната NO синтетаза (eNOS), потенцира експресията на адхезионни молекули – междуклетъчна адхезионна молекула (ICAM), съдовоклетъчна адхезионна молекула (VCAM), Р-селектин, Е-селектин и повишава атерогенезата. От друга страна, тя оказва и директно въздействие върху миокарда, като води до апоптоза на миоцитите и намаляване на контрактилитета [7, 8].



Легенда: *atherogenic stimuli* – атерогенни стимули (*dyslipidemia* – дислипидемия; *smoking* – тютюнопушене; *diabetes* – диабет; *hypertension* – хипертония); *inflammation* – възпаление

Фиг. 2. Патогенеза на атеротромбозата [7]

hsCRP

CRP е маркер, свързващ оксидативния стрес, възпалението и атеросклерозата. Синтезира се от черния дроб, както и от други клетки. Представява острофазов белтък, чиято секреция се стимулира от IL-6. Той е маркер на възпалението, както и показател за оценка на исхемичната болест на сърцето (ИБС) и предиктор на коронарния риск, свързан с бъдещи сърдечно-съдови инциденти. При анализ на коронарните артерии на пациенти, подло-

жени на атеректомия, е доказано, че са налице възпаление и атерогенеза, които са асоциирани с оксидативния стрес и променения редокс-баланс. Имунохистохимичните изследвания безусловно доказват, че CRP, както и съответната информационна РНК са с повишена експресия. Последната се асоциира и с повишени нива на редуцираната никотин-амид аденин динуклеотид фосфат (NADPH) оксидаза в гладкомускулните клетки и инфилтриращите макрофаги в уязвимите атероматозни плаки. Освен това добавянето на CRP към тъканни

култури, съдържащи гладкомускулни клетки от атероматозни плаки, е с прооксидантно действие. Това доказва, че CRP може да има важна роля в определянето на нестабилността на плаките при острите коронарни синдроми, чрез прооксидантните си свойства [9, 10].

Друга функция на CRP, която е зависима от оксидативния стрес, е способността му да индуцира експресията на тъканния фактор в съдовите гладкомускулни клетки, което също определя ролята му в патогенезата на артериалната тромбоза [10].

CRP оказва влияние и върху ендотелните клетки чрез индуциране на експресията на адхезивни молекули – E-селектин, ICAM-1 и VCAM-1, като едновременно с това потенцира фагирането им от Т-клетките. CRP инхибира ендотел-зависимата азотен окис-медирана вазодилатация в артериолите на ретината, като индуцира синтеза на супероксиди посредством NADPH оксидазата [11, 12].

Неблагоприятните ефекти на CRP върху ендотелните и гладкомускулните клетки могат да потенцират ендотелната дисфункция и атеротромбозата. Тоест CRP е не само възпалителен маркер, но и модулатор на множество функции, които могат да допринесат за развитието на възпалителен/атеросклеротичен процес чрез оксидативния стрес [10, 11].

Адипокини

През последните години беше установено, че мастната тъкан е високоактивен ендокринен орган и е богат източник на цитокини. Тези цитокини са известни още като адипоцитокени или адипокини, според източника на секрецията им. Ключови адипокини са TNF- α , IL-6, CRP, лептин, резистин и ангиотензиноген. В по-голямата част от изследванията нивата на цитокините/адипокините са определени в плазмата или серума на пациенти. Те са част от об-

щия пул цитокини/адипокини, освободени от различни възпалителни клетки, адипоцити, черен дроб и други тъкани. Следователно за момента няма достатъчно данни, които да дават адекватна информация за специфичните нива на адипокините или за ролята на определен клетъчен тип в тяхната секреция [12].

Резистин

Резистинът е сравнително нов цитокин, който се свързва с развитието на инсулинова резистентност, предимно при животни. Отнася се към семейството на богатите на цистеин секреторни молекули, известни като резистиноподобни. Известен е още и като секреторен фактор на мастната тъкан или „FIZZ“ (намерен във възпалителните зони – found in inflammatory zones) [13]. При хората серумните концентрации на резистина са повишени предимно при обезитет, инсулинова резистентност, нискостепенно възпаление [13]. Тези механизми са директно свързани с патогенезата на сърдечно-съдовите заболявания [14, 15], както и с развитието и прогресирането на исхемичната и неисхемичната кардиомиопатия [16]. Освен индиректни, ефектите на резистина върху кардиомиоцитите могат да бъдат и директни.

Резистинът променя отговора спрямо феномена – исхемия/реперфузия [16], потиска контрактилитета на миокарда, свързва се с повишен сърдечно-съдов риск от развитие на исхемична болест на сърцето. В основата се предполага стимулиране на хронично нискостепенно системно възпаление [17, 18, 19]. Това се потвърждава от факта, че при хората резистинът се синтезира и секретира от макрофагите, което го причислява в по-голяма степен към възпалителните цитокини – TNF- α , CRP, IL-6, предиктори на сърдечно-съдови заболявания [19].

ОКСИДАТИВЕН СТРЕС ПРИ ОБСТРУКТИВНА КОРОНАРНА БОЛЕСТ И МИКРОВАСКУЛАРНА БОЛЕСТ

Изопростани – маркери за оксидативен стрес

Реактивните кислородни и азотни радикали притежават един или повече несдвоени електрони във външната орбита на атомите си. Това определя голямата им реактивност. Преобладаващ кислороден радикал е супероксидният (O_2^-). Той се получава чрез унивалентна редукция на молекулен кислород. Това възниква в хода на: 1) митохондриалното дишане; 2) чрез ензимни системи като ксантин-оксидаза; 3) от некуплираната ендотелна азотен-окис синтетаза – eNOS; 4) от редуцираната NADPH оксидаза в левкоцитите и ендотелните клетки [20]. Супероксидът е относително слаб радикал, но реагира с други молекули и може да доведе до образуването на по-силни реактивни кислородни радикали и оксиданти като хидроген пероксид (H_2O_2), хидроксилния радикал (OH \cdot), липидни пероксиди. Допълнителен токсичен радикал е пероксинитритът (OONO \cdot), който се формира при реакцията на супероксида с основния вазодилатор – азотен окис. Той също допринася за оксидативния/нитрозативния стрес и намалява бионаличността на азотен окис, с което нарушава ендотелната функция [21].

Реактивните кислородни радикали са нормални продукти на аеробния метаболизъм. За поддържането на стриктен баланс между процесите на окисление-редукция са се развили антиоксидантни защитни механизми, които осигуряват регулацията и поддържането на оксидативната хомеостаза. Нарушенията на тази регулация водят до генерирането на оксидативен стрес. Така оксидативният стрес възниква като дисбаланс между окислителните системи и антиоксидантните защитни механизми. Това потенцира обра-

зуването на допълнителни количества от реактивни кислородни/азотни радикали. Те увреждат клетъчните компоненти и различни биомолекули като липиди, белтъци, ДНК, въглехидрати и така променят биологичните им функции [22].

Дълго време реактивните кислородни радикали са приемани като токсични и неизбежни странични продукти на нормалния оксидативен метаболизъм. През последното десетилетие те се смятат за регулатори на трансдукцията и за вторични посредници в много сигнални пътища в клетките. Специфично е участието на фосфокреатин киназата (PCK) в сигналните пътища на митоген-активираната киназа (MAPK), която от своя страна е ключова за активирането на различни транскрипционни фактори като нуклеарен фактор-капа В (NFkB), активаторен протеин-1 (AP-1), хипоксия-индуцирания фактор-1-алфа (HIF-1 α), стерол-регулиращ свързващ белтък (SREBP), протеин кодиращ ген (GATA-4). NFkB е от особено важно значение за патологията на сърдечно-съдовите заболявания, защото води до тригерирането на възпалителни пътища и регулира производството на адхезионни молекули и инфламаторни цитокини. Последните улесняват привличането и натрупването на левкоцити, тромбоцити, вероятно и на еритроцити към ендотелните клетки, които покриват съдовете. Подобни взаимодействия между кръвните и ендотелните клетки могат да провокират увреждането на съдовия ендотел [21, 22, 23].

Изопростаните са продукти на липидната пероксидация на арахидоновата киселина. Получават се при неензимно окисление на включени в мембраните на клетката арахидоновы киселини, които след това се отцепват [21]. Те са възприети като чувствителен маркер за липидна пероксидация, поради това че са стабилни химически и са чувствителен показател за степента на оксидативен стрес *in vivo* [24]. Увеличената

уринна екскреция или повишената плазмена концентрация на изопростаните е налице при различни патологични състояния, свързани най-вече със сърдечно-съдова патология, обезитет, захарен диабет, инсулинова резистентност [25]. Повишените им нива се асоциират с ендотелната дисфункция, коронарното ремоделиране и атеросклероза [26].

Всички тези феномени дават основание да се изследват зависимостите между маркерите за възпаление (резистин, hsCRP) и оксидативен стрес (8-изопростани) при микроваскуларната болест и обструктивната коронарна болест.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Налице е огромна база данни, които доказват, че оксидативният стрес и хроничното нискостепенно системно възпаление са основни патофизиологични механизми за развитието на обструктивната коронарна болест. Независимо от това кое е причината и кое последствието – дали оксидативният стрес, или възпалението, те водят до отключването на каскада от събития, свързани с образуването на значими стенози на коронарните артерии. Това определя значението им за ранната диагностика и първичната профилактика и на обструктивната коронарна болест.

Ролята на възпалението и оксидативния стрес за развитието на микроваскуларна болест остава недостатъчно изяснена. Около една трета от тези пациенти развиват обструктивна коронарна болест с всички последващи неблагоприятни сърдечно-съдови усложнения. Определянето на нивата на оксидативния стрес (уринна концентрация на 8-изопростани) и възпалението (плазмени нива на hsCRP и резистин) при микроваскуларната болест и сравняването им с тези при обструктивната коронарна болест би могло да изясни водещия патогенетичен механизъм за развитието на

микроваскуларната болест. Това е важно за ранната диагноза и подобряването на преживяемостта при тези пациенти.

Библиография

1. Australian Institute of Health and Welfare [AIHW]. Cardiovascular Disease Mortality: Trends at Different Ages, 2010.
2. Beaglehole, R. The World Health Report 2004 – changing history. – World Health Organization (WHO), 2004, 120-124.
3. Sharaf, B. L. et al. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] study angiographic core laboratory). – *Am. J. Cardiol.*, 87, 2001, 937-941.
4. Kothawade, K. et Merz C. Microvascular Coronary Dysfunction in Women-Pathophysiology, Diagnosis, and Management. – *Curr. Probl. Cardiol.*, 36, 2011, 291-318.
5. Bugiardini, R. et C.N. Bairey. Angina with „normal“ coronary arteries: a changing philosophy. – *JAMA*, 293, 2005, 477-484.
6. Johnson, B. D. et al. Prognosis in Women With Myocardial Ischemia in the Absence of Obstructive Coronary Disease: Results From the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). – *Circulation.*, 109, 2004, 2993-2999.
7. Libby, P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndrome. *Circulation*, 2001;104:365-372.
8. Tousoulis, D., Ch. Antoniades et N. Koumallos. Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes: From bench to bedside. – *Cytok Growth Factor Reviews*, 17, 2006, 225-233.
9. Kobayashi, S. et al. Interaction of oxidative stress and inflammatory response in coronary plaque instability: important role of C-reactive protein. – *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 23, 2003, 1398-1404.
10. Wu, J., et al. C-reactive protein enhances tissue factor expression by vascular smooth muscle cells: mechanisms and in vivo significance. – *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 28, 2008, 698-704.
11. Witteles, R. M. et M. B. Fowler. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. – *J. Am. Coll Cardiol.*, 51, 2008, 93-102.
12. Bassuk, Sh., N. Rifai et P. Ridker. High sensitive C-reactive protein: clinical importance. – *Curr. Probl. Cardiol.*, 29, 2004, 439-493.
13. Petersen, K. F. Etiology of insulin resistance. – *Am. J. Med.*, 119, 2006, 10-16.
14. Kim, M. et al. Role of resistin in cardiac contractility and hypertrophy. – *J Mol Cell Cardiol.*, 45, 2008, 270-280.
15. Rothwell, S. E. et al. Resistin worsens cardiac ischaemia-reperfusion injury. – *Biophys. Res. Commun.*, 349, 2006, 400-407.
16. Banerjee, R. R. et al. Regulation of fasted blood glucose by resistin. – *Science.*, 303, 2004, 1195-1198.
17. Verma, S. et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. – *Circulation*, 108, 2003, 736-740.
18. Reilly, M. P. et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. – *Circulation*, 111, 2005, 932-939.

19. Takeishi, Y. et al. Serum resistin is associated with high risk in patients with congestive heart failure – a novel link between metabolic signals and heart failure. – *Circulation J.*, 71, 2007, 460-464.
20. Reilly, M. P. et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. – *Circulation*, 111, 2005, 932-939.
21. Grisham, M. B. Modulation of leukocyte-endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: relevance to ischemic heart disease. – *Free Radic. Biol. Med.*, 25, 1998, 404-433.
22. Beckman, J. S. et W. H. Koppenol. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. – *Am. J. Physiol.*, 271, 1996, 1424-C1437.
23. Tsimikas, S et J. Witztum. Measuring circulating oxidized low-density lipoprotein to evaluate coronary risk. – *Circulation*, 103, 2001, 1930-1932.
24. Davi, G. et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. – *JAMA*, 288, 2002, 2008-2014.
25. Davi, G. et al. In vivo formation of 8-iso-prostaglandin f2alpha and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. – *Circulation*, 99, 1999, 224-229.
26. Minuz, P, Patrignani P, Gaino S, et al. Increased oxidative stress and platelet activation in patients with hypertension and renovascular disease. – *Circulation*, 106, 2002, 2800-2805.

☐ Адрес за кореспонденция:

Жейна Влаева Чернева
 Клиника по кардиология
 Катедра по пропедевтика на вътрешните болести
 УМБАЛ „Александровска“
 ул. „Св. Георги Софийски“ № 1
 1431 София
 тел. 0889569777
 e-mail: jenicherneva@yahoo.com

☐ Address for coresspondence:

Zheyne Vlaeva Cherneva, MD, PhD
 Clinic of Cardiology
 Department of Internal Medicine
 University Hospital “Aleksandrovska”
 1 Sv. Georgi Sofiyski St.
 Bg – 1431, Sofia
 tel. +359 889569777
 e-mail: jenicherneva@yahoo.com

ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:

- на корица – 720 лв.;
- в книжното тяло – 600 лв.

2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.

3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.20 лв./брой.

При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.

По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.

Всеки рекламодател получава книжки от списанието.