

Левина Дарья Евгеньевна, студентка,
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский
университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Кегелик Екатерина Сергеевна, студентка,
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский
университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Филоненко Кирилл Евгеньевич, студент,
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский
университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Научный руководитель:
Зерчанинова Елена Игоревна, доцент, к.м.н.,
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский
университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА НА ПРОЦЕСС ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ THE EFFECT OF OXIDATIVE STRESS ON THE THROMBOSIS PROCESS

Аннотация: В данной статье рассматриваются ключевые механизмы воздействия активных форм кислорода на тромбоциты и эндотелиальные клетки сосудов, приводящие к повышенному тромбогенезу, что подтверждается рядом исследований. Проанализирована возможность использования продуктов окисления жирных кислот тромбоцитов в качестве показателей уровня оксидативного стресса в организме, а также эффективность применения фармакотерапии для снижения уровня АФК.

Abstract: This article discusses the key mechanisms of the effect of reactive oxygen species on platelets and vascular endothelial cells, leading to increased thrombogenesis, which is confirmed by a number of studies. The possibility of using platelet fatty acid oxidation products as indicators of the level of oxidative stress in the body, as well as the effectiveness of pharmacotherapy to reduce ROS levels, is analyzed.

Ключевые слова: окислительный стресс, тромбообразование, NO-синтаза, 8-изопропан, тромбоциты.

Keywords: oxidative stress, thrombosis, NO-synthase, 8-isopropane, platelets.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время являются одним из наиболее актуальных направлений медицины, так как они служат ведущей причиной смертности во всем мире. По усредненным оценкам, в 2019 году от этих заболеваний умерло 18,6 миллионов человек [11]. Распространенные сердечно-сосудистые заболевания включают инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, тромбоз, ишемическую болезнь сердца и атеросклероз [13]. Такие патологии особенно часто регистрируются среди пожилого населения, так как в результате процессов старения организма, сопровождающихся снижением активности различных ферментов, накоплением генетических мутаций и других проявлений, происходит снижение функциональных возможностей антиоксидантных систем, что приводит к повышенному уровню активных форм кислорода (АФК). АФК, в свою очередь, воздействуя на эндотелиоциты кровеносных сосудов, приводят к их дисфункции. Одним из ключевых и



экспериментально подтвержденных последствий этого процесса является повышенное тромбообразование. Кроме того, по результатам исследования автора Меера в настоящее время в качестве индикаторов уровня оксидативного стресса в организме и предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний служат 8-изопростаны [12]. Для коррекции окислительного стресса и, соответственно, снижения концентрации АФК может применяться комплексная терапия препаратами Лозартан+Индапамид+Амлодипин.

Активные формы кислорода и антиоксидантная система

Молекулярный кислород необходим для аэробного энергетического метаболизма, основанного на окислительном фосфорилировании. Вместе с процессом окислительного фосфорилирования происходят реакции восстановления кислорода, в результате которых образуются его активные формы. К активным формам кислорода относят супероксид-анион, перекись водорода, гидроксильные радикалы и другие. АФК образуются экзогенно в результате загрязнения окружающей среды, радиации, химических веществ, патогенов и т.д., а также эндогенно в качестве промежуточных и конечных продуктов метаболизма. В физиологических условиях выработка АФК в организме достаточно низкая, и окислительное повреждение сводится к минимуму благодаря антиоксидантной защите. Антиоксидантная система включает в себя следующие ферменты: каталазу, пероксидазу, глутатионпероксидазу, супероксиддисмутазу, глутатионредуктазу [3]. Окислительный стресс, определяемый как дисбаланс между окислительной и антиоксидантной системами, возникает либо в результате перепроизводства свободных радикалов кислорода, либо в результате недостаточности антиоксидантных механизмов, призванных противодействовать им [16, 19].

Роль оксида азота в регуляции тромбогенеза

На сосудистом уровне окислительный стресс вызывает различные нарушения процессов регуляции в эндотелиальных клетках, приводящие к их дисфункции [4]. Эндотелий вырабатывает факторы, препятствующие агрегации тромбоцитов, одним из которых является NO. Оксид азота также служит главным вазодилататором, осуществляющим регуляцию сосудистого тонуса [14]. NO продуцируется ферментом NO-синтазой, коферментом которого служит тетрагидробиоптерин, в эндотелиальных клетках из аминокислоты аргинина. NO непрерывно проникает в гладкомышечные клетки сосудов, где взаимодействует с растворимой гуанилатциклазой с образованием циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), активируя тем самым протеинкиназу G, которая затем фосфорилирует множество целевых белков, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры и расширению сосудов [17]. Дефицит тетрагидробиоптерина, возникающий вследствие его разрушения АФК, приводит к разобщению NO-синтазы. В результате образуется супероксидный анион-радикал вместо NO [2]. Помимо этого, АФК реагируют с оксидом азота, образуя активные формы азота. Оксид азота и его метаболиты играют важную роль в ряде физиологических процессов, таких как регуляция кровяного давления и образование тромбов [5, 9].

Важность окислительного стресса в тромбогенезе была впервые продемонстрирована в исследовании Freedman J. E. в эксперименте на мышах, у которых отсутствовала NO-синтаза. У этой группы животных наблюдалось меньшее время кровотечения по сравнению с грызунами, имеющими этот фермент, что свидетельствует о повышенном тромбообразовании в условиях отсутствия NO [7].

В своих исследованиях на изолированных тромбоцитах *in vivo* и *in vitro* Godwin и другие авторы пришли к выводу, что в нормальных условиях продукция NO эндотелиальными клетками может иметь защитный характер за счет ингибирования экзоцитоза гранул тромбоцитов. При окислительном стрессе низкие концентрации NO усиливают экзоцитоз гранул, содержащих белки системы тромбообразования, и реактивность тромбоцитов [8].



Оксид азота может самопроизвольно вступать в реакцию с супероксидным анион-радикалом, образуя пероксинитрит (ONOO⁻). Пероксинитрит в тромбоцитах реагирует с такими веществами как коэнзим Q, белки дыхательной цепи митохондрий, липиды (перекисное окисление липидов) и другими органическими веществами [3, 15]. В результате митохондриальной дисфункции тромбоцитов в них наблюдается перепроизводство АФК и их высвобождение на сосудистом уровне, что способствуют активации других тромбоцитов и процессов адгезии, создается цикл самоусиления. Этот процесс способствует повышенному риску тромбоза при сердечно-сосудистых заболеваниях [4, 16].

Воздействие АФК на метаболизм тромбоцитов

Внутритромбоцитарные АФК могут активировать тромбоциты путем окисления арахидоновой кислоты, образуя изопростаны, которые являются индикаторами уровня окислительного стресса в организме [10]. Их преимущества перед другими маркерами окислительного стресса заключаются в том, что они являются химически стабильными специфическими продуктами перекисного окисления, присутствующими в заметных количествах во всех нормальных тканях и биологических жидкостях. Повышенный уровень изопростанов наблюдается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [12]. Так, например, в эксперименте Vichova и других авторов уровень изопростанов в образцах венозной крови был выше у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по сравнению с контрольной группой (68.83 [42.29-112.02] пг/мл против 22,58 [10,95-46,57] пг/мл) [18]. Кроме того, в эксперименте автора Dayal S. на мышах, у которых отсутствовала супероксиддисмутаза (компонент антиоксидантной системы), наблюдались более крупные и быстрорастущие тромбы [6].

Медикаментозная терапия, направленная на снижение уровня АФК

В качестве одного из возможных направлений лечения для снижения уровня окислительного стресса у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями может использоваться комбинация препаратов Лозартан 100мг + Индапамид 2,5мг + Амлодипин 5мг. Эффективность такой терапии была доказана авторами Ахильговой З. М., Ройтман А. П. и другими. Больным также были даны индивидуальные рекомендации по соблюдению диеты и проведению тренировок с дозированными физическими нагрузками. Через 16 недель после начала исследования показатели изопростана в плазме крови заметно снизились по сравнению с исходными значениями (с 52,7пг/мл до 22,1пг/мл) [1].

Заключение

Окислительный стресс отрицательно влияет на многие ткани и органы, в том числе на кровеносные сосуды, вызывая в них нарушение регуляции процессов тромбообразования. Активные формы кислорода разобщают фермент NO-синтазу эндотелиальных клеток, которая вырабатывает оксид азота, препятствующий чрезмерной активации и агрегации тромбоцитов. АФК также приводят к внутритромбоцитарной митохондриальной дисфункции посредством повреждения белков цепи окислительного фосфорилирования и перекисному окислению липидов. Таким образом, совокупность деструктивных воздействий АФК на клетки сосудистого русла провоцирует повышенный тромбогенез и развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, образующиеся в ходе окисления арахидоновой кислоты в тромбоцитах 8-изопростаны в настоящее время служат единственными стабильными показателями уровня окислительного стресса в организме при сердечно-сосудистых заболеваниях. Мнения различных специалистов сходятся в том, что для снижения уровня АФК необходимо применять комплексное лечение, включающее в себя фармакотерапию (например, Лозартан + Индапамид + Амлодипин), умеренные физические нагрузки, специфическую диету с включением антиоксидантных продуктов, а также отказ от вредных



привычек. Это позволит стабилизировать состояние пациентов и улучшить качество их жизни. Контроль проводимого лечения можно проводить по содержанию 8-изопростанов в плазме крови. Таким образом, материалом для дальнейших научных исследований может послужить поиск новых и физиологически более значимых маркеров концентрации АФК в организме и предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы:

1. Ахильгова З. М. Влияние комбинированной гипотензивной терапии, включающей блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, на показатели оксидативного стресса и ремоделирования артериальной стенки у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса на фоне артериальной гипертензии / З. М. Ахильгова, А. П. Ройтман, Н. Г. Ракова, А. В. Бугров, Е. А. Павловская, М. С. Застрожин, А. Г. Автандилов // РКЖ. – 2021. – №5. – С. 17-19.
2. Небесная Е.Ю. Влияние оксидативного стресса на регуляцию сосудистой стенки / Е. Ю. Небесная // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 6. – С. 87-90.
3. Супильников А. А., Ледовских Е. А., Джамалова Н. М., Трусова Л. А., Старостина А. А., Юнусов Р. Р., Яремин Б. И. Роль митохондрий в патогенезе «сложного» раневого процесса / А. А. Супильников, Е. А. Ледовских, Н. М. Джамалова, Л. А. Трусова, А. А. Старостина, Р. Р. Юнусов, Б. И. Яремин // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2022. – №5. – С. 59.
4. Arauna, D. Understanding the Role of Oxidative Stress in Platelet Alterations and Thrombosis Risk among Frail Older Adults / D. Arauna, S. Navarrete, C. Albala, S. Wehinger, R. Pizarro-Mena, I. Palomo, E. Fuentes // Biomedicines. – 2024. – Vol. 12. – No. 9.
5. Bettiol, A. Erythrocyte oxidative stress and thrombosis / A. Bettiol, S. Galora, F. R. Argento, E. Fini, G. Emmi, I. Mattioli, G. Bagni, C. Fiorillo, M. Becatti // Expert reviews in molecular medicine. – 2022. – Vol. 24. – No. 31.
6. Dayal, S., Endogenous SOD2 (Superoxide Dismutase) Regulates Platelet-Dependent Thrombin Generation and Thrombosis During Aging / S. Dayal, V. K. Sonkar, A. S. Eustes, A. Ahmed, M. Jensen // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2023. – Vol. 43. – No. 1.
7. Freedman, J. E., Murthy, V. L., Reis, J. P. (2020). Comprehensive Metabolic Phenotyping Refines Cardiovascular Risk in Young Adults / J. E. Freedman, V. L. Murthy, J. P. Reis // Circulation. – 2020. – Vol. 142. – No. 22.
8. Godwin, M. D. Sex-Dependent Effect of Platelet Nitric Oxide: Production and Platelet Reactivity in Healthy Individuals / M. D. Godwin, A. Aggarwal, Z. Hilt, S. Shah, J. Gorski, S. J. Cameron // JACC. Basic to translational science. – 2021. – Vol. 7. – No. 1.
9. Gremmel, T. Platelet Physiology / T. Gremmel, A. L. Frelinger, A. D. Michelson // Seminars in thrombosis and hemostasis. – 2024. – Vol. 50. – No. 8.
10. Khodadi E. Platelet Function in Cardiovascular Disease: Activation of Molecules and Activation by Molecules / E. Khodadi // Cardiovascular toxicology. – 2020. – Vol. 20. – No. 1.
11. Kim, S. J. New Biomarkers for Cardiovascular Disease / S. J. Kim, C. P. Mesquita, C. Hochman-Mendez // Texas Heart Institute journal. – 2023. – Vol. 50. – No. 5.
12. Meera, S. 8-Isoprostane: A salivary oxidative stress biomarker for oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma / S. Meera, R. Sarangarajan, K. Rajkumar // Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP. – 2020. – Vol. 24. – No. 2.
13. Ouyang, J. The role of lactate in cardiovascular diseases / J. Ouyang, H. Wang, J. Huang // Cell communication and signaling: CCS. – 2023. – Vol. 21. – No. 1.



14. Radziwon-Balicka, A. Differential eNOS-signalling by platelet subpopulations regulates adhesion and aggregation / A. Radziwon-Balicka, G. Lesyk, V. Back, T. Fong, E. L. Loredon-Calderon, B. Dong, H. El-Sikhry, A. A. El-Sherbeni, A. El-Kadi, S. Ogg, A. Siraki, J. M. Seubert, M. J. Santos-Martinez, M. W. Radomski, C. A. Velazquez-Martinez, I. R. Winship, P. Jurasz // Cardiovascular research. – 2017. – Vol. 113. – No. 14.
15. Repsold, L. Platelet Function, Role in Thrombosis, Inflammation, and Consequences in Chronic Myeloproliferative Disorders / L. Repsold, A. M. Joubert // Cells. – 2021. – Vol. 10. – No. 11.
16. Signorelli, S. S. Inter-Relationship between Platelet-Derived Microparticles and Oxidative Stress in Patients with Venous Thromboembolism / S. S. Signorelli, G. O. Conti, M. Fiore, M. G. Elfio, A. Cristaldi, I. Nicolosi, P. Zuccarello, L. Zanolli, A. Gaudio, D. Di Raimondo, M. Ferrante // Antioxidants (Basel, Switzerland). – 2020. – Vol. 9. – No. 12.
17. Tabish, T. A. Nitric Oxide Releasing Nanomaterials for Cardiovascular Applications / T. A. Tabish, M. J. Crabtree, H. E. Townley, P. G. Winyard, C. A. Lygate // JACC. Basic to translational science. – 2023. – Vol. 9. – No. 5.
18. Vichova, T. Oxidative stress markers, thioredoxin 1 and 8-isoprostane, in relation to ischemic time in patients with STsegment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention / T. Vichova, P. Waldauf, M. Karpisek, J. Jarkovsky, Z. Motovska // Polish archives of internal medicine. – 2021. – Vol. 131. – No. 7-8.
19. Wang, Q. Oxidative Stress and Thrombosis during Aging: The Roles of Oxidative Stress in RBCs in Venous Thrombosis / Q. Wang, R. Zennadi // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 21. – No. 12.

