НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В РАЗВИТИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Г. Н. Семенкова[1], И. Э. Адзерихо[1], Н. В. Амаэгбери[2], Т. А. Кулагова[2,3], Т. Э. Владимирская[1]

[1]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
[2]Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь
[3]НИУ «Институт ядерных проблем» БГУ, Минск, Беларусь

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – терминальное заболевание, которое характеризуется ремоделированием легочных сосудов, что приводит к повышению сосудистого сопротивления и артериального давления в легочной артерии, а в конечном итоге к правожелудочковой сердечной недостаточности и смерти. В настоящее время принято считать, что основными механизмами сосудистого ремоделирования являются эндотелиальная дисфункция и гиперплазия гладкомышечных клеток. Особенностью ЛАГ является изменение иммунитета и развитие в легких воспаления. Уже подтверждена взаимосвязь воспалительного процесса с ремоделированием легочных сосудов и прогрессирующей плексиформной артериопатии. Однако детальные механизмы развития воспаления при этой патологии не установлены. Не определён также вклад индукторов оксидативного стресса в этот процесс. Понимание роли воспаления в патогенезе ЛАГ является важным для выявления соответствующих мишеней и поиска терапевтического окна для эффективного лечения этой патологии. Цель нашей работы: определить роль оксидативного стресса в развитии воспаления в динамике экспериментальной ЛАГ.

Исследования проводили на взрослых белых беспородных крысах в соответствии с принципами биоэтики с соблюдением требований Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (https://bioethics.belmapo.by/research-ethics.html). Для создания физиологической модели ЛАГ крысам вводили монокроталин подкожно (60 мг/кг). Животных выводили из эксперимента через 2, 4, 6 и 8 нед. развития ЛАГ. Исследовали образцы легочной ткани, сыворотку, плазму и нейтрофилы периферической крови.

Установлено, что ранних стадиях заболевания (2, 4 нед.) увеличивается уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6 в сыворотке крови и легочной ткани. Затем наблюдается снижение концентрации этих цитокинов. При этом, в процессе развития ЛАГ (4, 6 и 8 нед.) динамично повышается продукция противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Эти цитокины участвуют в стимуляции нейтрофилов и нейтрофил-опосредованного воспаления. Показано, что при прогрессировании ЛАГ происходит праймирование нейтрофилов, что выражается в усилении их функционального ответа по кальций-зависимому механизму. В динамике ЛАГ наблюдается поступательное повышение генерации активных форм кислорода и хлора клетками, усиление секреторной дегрануляции, увеличение количества, а также галогенирующей и пероксидазной активности миелопероксидазы в плазме, снижение уровня глутатиона в сыворотке крови. На поздних стадиях ЛАГ для нейтрофилов животных характерна повышенная способность к образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек. Избыток миелопероксидазы во внеклеточной среде может приводить к гиперпродукции хлорноватистой кислоты, которая является сильным окислителем и хлорирующим агентом, модифицирующим или повреждающим жизненно важные (в особенности, для клеток сосудистой стенки) молекулы. Все это свидетельствует о формировании оксидативного стресса и его важной роли для прогрессирования ЛАГ на поздних стадиях.