

# Миелопероксидаза и ее роль в развитии ишемической болезни сердца

Т.И. Гавриленко, Н.А. Рыжкова, А.Н. Пархоменко

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** атеросклероз, миелопероксидаза, нейтрофилы, оксидантный стресс

Атеросклероз является хроническим воспалительным процессом, характеризующимся аккумуляцией липидов, воспалительных клеток и некротического материала в артериальной стенке [11, 12]. Большой интерес ученых вызывает идентификация ключевых факторов, способствующих данному процессу. Недавно в литературе появились данные о существенной роли в атерогенезе миелопероксидазы (МПО) – фермента, секретируемого лейкоцитами [32].

МПО (К.Ф.1.11.1.7.) была выделена из лейкоцитов К. Agner в 1941 г. [8]. В наибольшем количестве МПО содержится в нейтрофилах – основных клетках врожденного иммунитета, составляя около 5 % всего объема клетки. В нейтрофилах МПО появляется на уровне промиелоцита в азурофильных гранулах и выделяется после активации различными агонистами [27]. Этот фермент относится к факторам, уровень которых не зависит от стимуляции клетки, а целиком определяется количеством вещества, синтезированного в процессе гранулопоэза. Гранулы зрелых нейтрофилов, содержащие МПО, гетерогенны по плотности и по морфологии [20, 24].

МПО-содержащие гранулы в моноцитах формируются в костном мозге на уровне промоноцита, редко определяются в зрелых моноцитах и практически исчезают при превращении моноцитов в тканевые макрофаги. В макрофагах и других клетках организма МПО отсутствует. Пероксидаза также присутствует в цитоплазматических гранулах эозинофилов, однако она отличается от МПО структурально и функционально [24].

Физиологическая функция МПО заключается в уничтожении микроорганизмов в нейтрофи-

лах и моноцитах, формировании высокореактивных прооксидантов в пределах фагосомы. МПО-система оказывает защитную роль против инфекционных факторов, особенно грибковой флоры. Есть работы, указывающие на ее протективную роль при ВИЧ-инфекции, в процессах канцерогенеза. В литературе отмечена способность МПО инактивировать тироксин и эстрогены [24, 40].

Оксидантный стресс клеток врожденного иммунитета (нейтрофилов) в ответ на инфекционные агенты ассоциируется с изменениями липидного метаболизма, направленного на нейтрализацию токсического эффекта эндотоксинов. До определенного момента эти изменения полезны в защите организма от инфекции. Однако с увеличением силы и продолжительности патологического процесса эти изменения увеличивают риск развития атеросклероза посредством стимуляции окисления липопротеинов, происходящего в результате нарушения про- и антиоксидантного равновесия, изменения функциональной активности клеток врожденного иммунитета. Окисленные липопротеины способны индуцировать многие проатерогенные процессы, включая модуляцию оксидантного стресса. Они также индуцируют созревание дендритных клеток и регулируют изменения от активации макрофагов до ответа Т-хелперов 1 и 2, тем самым прокладывая мостик между врожденным и адаптивным иммунитетом, так как и тот, и другой вовлекаются в формирование бляшки [36].

Синтез МПО регулируется одиночным геном размером ~11кб, состоящим из 11 интронов и 12 экзонов и локализующимся в длинном конце 17-й хромосомы в сегменте q12-24. Ген МПО

регулируется транскрипционным фактором AML1. Идентифицирован аллельный полиморфизм, -463G/A, промоутерной области гена МПО. Здесь находится ALU-рецептор-отвечающий элемент (ALURRE), распознающийся различными ядерными рецепторами, в частности PPAR (рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом). Данные литературы свидетельствуют о том, что у лиц с генотипом 463GG наблюдают очень высокое внутриклеточное содержание МПО, тогда как у лиц с генотипом 463AA – очень низкое [20]. Лица с гетерозиготным генотипом 463GA имеют средний уровень содержания МПО в клетке. Многие исследователи прослеживают связь относительного риска развития воспалительных заболеваний с генным полиморфизмом МПО. В дополнение, функциональный полиморфизм гена МПО, приводящий к уменьшению экспрессии МПО, ассоциируется с уменьшением риска возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) [32].

Зрелая МПО – это гемогликопротеин с молекулярной массой 140–155 кДа. Ее биосинтез является комплексным процессом, включающим протеолитические события, гомовые и гликановые дополнения и финальную стадию димеризации. Образующаяся МПО, называемая препроМПО, подвергается протеолитическим воздействиям и добавлению N-гликана, превращаясь в эндоплазматическом ретикулуме в апопроМПО. В дальнейшем формируется проМПО, которая покидает эндоплазматический ретикулум и направляется в комплекс Гольджи и гранулы, где МПО подвергается новым протеолитическим воздействиям. Финальный мономер МПО состоит из легкой цепи, состоящей из 106 остатков, и тяжелой цепи, состоящей из 467 остатков. Две цепи связываются дисульфидными мостиками и через гемовую группу. Каждый мономер энзиматически активен и может продуцировать прооксиданты. МПО также содержит кальций, стабилизирующий ее структуру [16].

В азурофильных гранулах МПО находится в неактивном состоянии до активации нейтрофилов и отсутствия перекиси водорода ( $H_2O_2$ ) – основного субстрата МПО, продуцируемого *in vivo* при «дыхательном взрыве». В активированных нейтрофилах в процессе дегрануляции МПО высвобождается в фагосому вместе с другими ферментами, в частности, с НАДФ-оксидазой, продуцирующей супероксиданион  $O_2^-$ .

НАДФ-оксидаза фагоцитов – самая активная из семейства оксидаз, называемых NOX, и обозначается как NOX2. Семейство NOX включает в себя семь ферментов – NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUox1 и Duox2. NOX1 преимущественно экспрессируется в толстой кишке и обнаруживается в ткани матки и простаты, NOX2 – в нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, эозинофилах, NOX3 – исключительно в кортиевоом органе и спиральных ганглиях внутреннего уха, NOX4 – в тканях почки, сердца, поджелудочной железы, мышцах яичнике, яичках, эндотелии, остеокластах, фибробластах, астроцитах, NOX5 – в лимфоидных тканях и яичке, преимущественно в сперматоцитах, DUox1 – в ткани щитовидной железы и в эпителии респираторного тракта, Duox2 – в ткани щитовидной железы и в эпителии пищеварительного тракта. Продукция активных форм кислорода (АФК) нефагоцитарными NOX-энзимами существенно ниже, чем АФК, продуцируемых фагоцитарной NOX2. Мультикомпонентный флавожелезопроteid НАДФ-оксидаза – терминальный ферментный электронный акцептор внутриклеточной дыхательной цепи – состоит из шести гетеросубъединиц, которые в неактивном состоянии пространственно разобщены во внутриклеточном пространстве. Такие субъединицы НАДФ-оксидазы, как большой гликопротеин gp91phox и малый протеин p22phox, связаны с цитоплазматической мембраной клетки и формируют гетеродимерный флавоцитохром b558, а p40phox, p47phox, p67phox и гуанозин 5-трифосфат (GTP)-связанный протеин rac1 и rac 2 расположены в цитоплазме клетки. Флавоцитохром b558 составляет каталитическое ядро фермента и в отсутствие других цитоплазматических субъединиц НАДФН-оксидазы, играющих преимущественно регулирующую роль, пребывает в состоянии покоя [1, 6]. Врожденная недостаточность флавоцитохрома b558 приводит к развитию тяжелой патологии – хронической гранулематозной болезни, описанной в 1967 г. P.G. Quie и соавторами [37].

Основными стимулирующими факторами механизмов активации НАДФН-оксидазы являются цитокины – трансформирующий фактор роста  $1\beta$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин(ИЛ)- $1\beta$ , пептидные факторы роста (PDGF, EGF, VEGF,  $\beta$ FGF и инсулин), агонисты G-протеинсвязанных рецепторов – ангиотензин II, тромбин, эндотелин-1, серотонин, лизо-

фосфатидиловая кислота, сфингозин-1-фосфат, гистамин, брадикинин, патоген-ассоциированные молекулярные структуры инфекционных агентов, активирующие Toll-подобные рецепторы [1].

Активированная НАДФ-оксидаза транспортирует электроны с НАДФ. В результате переноса первого электрона к молекуле кислорода образуется супероксиданион  $O_2^-$ . Этот кислородный радикал высокореактивен, но нестабилен и быстро превращается в  $H_2O_2$  спонтанно или в присутствии супероксиддисмутазы.  $H_2O_2$ , имеющая низкий окислительный потенциал, может достигнуть поглощенного патогена и принять участие в деструкции витальных молекул путем окисления. Однако реактивность  $H_2O_2$  не дает оптимального антимикробного эффекта [14, 16].

Каталаза катализирует реакцию разложения  $H_2O_2$  на воду и молекулярный кислород. Гидроксильный радикал, образующийся при разложении перекиси водорода ионами металлов переменной валентности, является наиболее агрессивным и способным к реакции из всех кислородных радикалов. В дальнейшем  $H_2O_2$  в комбинации с МПО формирует ферментно-субстратный комплекс, который окисляет ионы галогенов ( $Cl^-$ ,  $I^-$ ,  $Br^-$ ) и образует высокореактивные агенты, в частности гипохлорную кислоту (HOCl) [2, 5]. Некоторые работы показывают, что на формирование HOCl используется 40 %  $H_2O_2$  (рисунок) [24].

Продукты катализируемых МПО-реакций являются сильными окислителями (в частности, гипохлорная кислота), реактивными производными азота и свободными радикалами, инициирующими перекисное окисление липидов и вызывающими модификацию белков. Образующиеся хлорамины являются долгоживущими, обеспечивая таким образом, пролонгацию окислительной активности пероксидазной системы и проникновение МПО-зависимых окислителей в биологические жидкости на длительные дистанции в условиях, когда более реактивные продукты быстро удаляются. Окисление гипохлорной кислотой тирозина приводит к образованию 3-хлортирозина, являющегося высокоспецифичным маркером системы МПО-НОСL [15]. Гипохлорная кислота участвует в окислительной модификации антиоксидантных ферментов и ингибирует ферменты пентозофосфатного пути, что сопровождается окислительной модификацией белков и перекисным окислением мембранных липидов [3]. МПО и  $H_2O_2$  также могут окислять тирозин прямо, то есть в отсутствие хлоридов, формируя тирозильные радикалы, реагирующие с  $O_2^-$ , формируя тирозин-пероксид. 3-хлортирозин, по данным некоторых исследователей, может определяться в атеросклеротических бляшках, в бронхоальвеолярном лаваже у больных с острыми респираторными заболеваниями [13, 24].

Кроме того, физиологическим субстратом МПО может служить также оксид азота (NO),

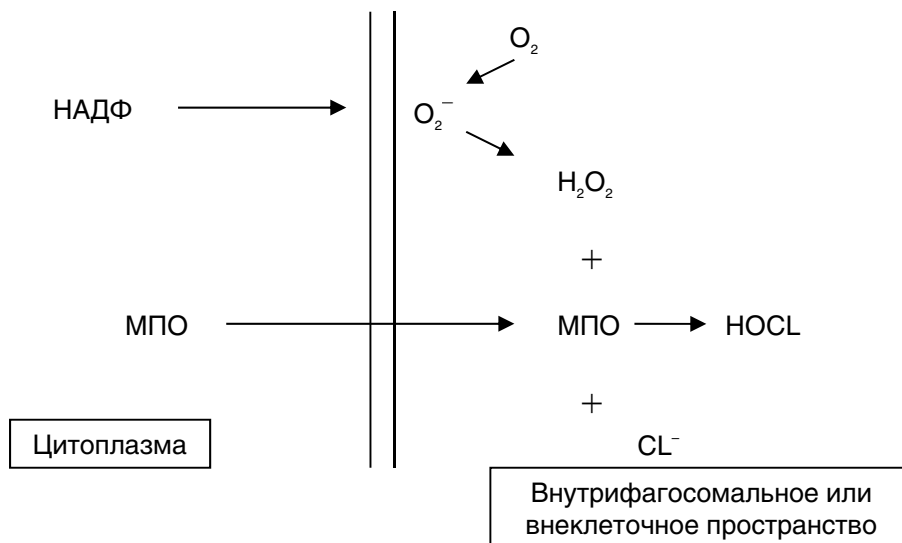


Рисунок. МПО- $H_2O_2$ -хлоридная антимикробная система (по S.J. Klebanoff, 2005).

являющийся продуктом цитокин-индуцибельной NO-синтазы (iNOS), содержащейся в нейтрофилах. NO реагирует с  $O_2^-$  формируя пероксинитрит ( $ONO_2^-$ ), окисляющий белковые и небелковые сульфгидрильные группы. Окисление нитритов не является основным источником оксидантов в фагосоме, но может встречаться при выделении МПО и  $H_2O_2$  во внеклеточное пространство. Парадоксально, но токсичность МПО- $H_2O_2$ -хлоридной системы ингибируется нитритами, как результат взаимодействия между нитритами и HOCL. В дальнейшем нитриты или продукты их окисления могут связываться с МПО, модулируя ее активность. Утилизируя атеропротективный NO, МПО участвует в развитии эндотелиальной дисфункции, аккумуляции пенистых клеток в артериальной стенке и, вероятно, способен провоцировать уязвимость бляшки [24, 32].

МПО также может выделяться вне клетки перед полным закрытием фагосомы или в ответ на крупные непоглощенные объекты. МПО обволакивает поглощенные микроорганизмы и связывается с биологическими мембранами. В экспериментальных работах показано, что при остром воспалении МПО выделяется фагоцитами, предположительно, в кровеносное русло, может определяться на эндотелиальной поверхности, внутри эндотелиальных клеток и в субэндотелиальном пространстве, где она может реагировать с  $H_2O_2$ , образовавшейся посредством сосудистой НАДФ-оксидазы, модулируя NO-зависимый сигнал [9, 24, 26].

Активность МПО может поддерживаться  $O_2^-$  в присутствии избытка  $H_2O_2$ , что может таким образом усиливать окислительное повреждение в местах воспаления. Супероксиданион может также прямо реагировать с нативной МПО, формируя оксипероксидазу, подобную оксигемоглобину [24].

МПО, также как и  $H_2O_2$ , секретируемая во внеклеточное пространство, усиливает повреждение внеклеточных мишеней. Существует два типа экстраклеточных мишеней: те, к которым нейтрофилы прилипают, и те, к которым нейтрофилы не прилипают. Когда нейтрофилы прилипают к мишени, что возможно в случае большого или многоклеточного фактора, они выделяют МПО в карман, образовавшийся между клеткой и мишенью. Токсичность к мишени, к которой нейтрофилы не прилипают, встречается, когда МПО секретируется во внеклеточное простран-

ство путем вытекания из клетки во время фагоцитоза, в результате клеточного лизиса или когда фагоциты подвергаются воздействию растворимых стимулов. Таким образом МПО может повреждать нормальные ткани и принимать участие в патологическом процессе. Некоторые протеины, такие как сывороточный альбумин и ряд других низкомолекулярных агентов, являются ловушками МПО, быстро реагируют с высокоактивными продуктами МПО-системы и защищают чувствительные мишени. Во время воспаления МПО, выделяемая нейтрофилами, аккумулируется в субэндотелиальном матриксе путем связывания и трансцитоза через сосудистый эндотелий. Окислительные реакции, катализируемые субэндотелиально-локализуемой МПО, являются причиной эндотелиальной дисфункции [9, 35, 38].

Помимо этого, МПО взаимодействует с тромбоцитами и активирует их намного сильнее, чем классические активаторы тромбоцитов [25]. Под действием этого фермента усиливается экспрессия P-селектинов на поверхности тромбоцитов и существенно увеличивается формирование ими кислородных радикалов, а также взаимодействует с C3-компонентом комплемента и пропердином, стимулируя альтернативный путь активации комплемента [34].

Секретируемая МПО может инактивироваться продуктами респираторного взрыва или убираться из внеклеточного пространства макрофагами через рецепторы маннозы. Ингибиторами миелопероксидазы являются азиды, цианиды и сульфаниламиды, уменьшающие микробицидную активность нормальных нейтрофилов [24].

Как высоко катионный белок, МПО способна связываться с электронегативными поверхностями – такими как эндотелиальная стенка, липопротеины или протеогликаны [7, 13, 16]. Среди биомолекулярных мишеней МПО обращают на себя внимание липопротеины крови, особенно аполипопротеин В-100, основной липопротеин ЛПНП. МПО быстро абсорбируется на поверхности ЛПНП, способствуя формированию окисленных липопротеинов. На сегодняшний день считается, что МПО является наибольшим производителем окисленных ЛПНП *in vivo*. Такие окисленные *in vivo* ЛПНП аккумулируются в макрофагах, имеющих на своей поверхности сквенджер-рецепторы, такие как CD36, SR-A, SR-B1 и LOX-1, связывающие окисленные ЛПНП

и опосредующие эндоцитоз через эти рецепторы. Эта реакция способствует удалению излишков окисленных ЛПНП из артериальной стенки. И наоборот, если этот процесс ухудшается, окисленные ЛПНП накапливаются в субэндотелиальном пространстве. Макрофаги продолжают поглощать модифицированные липопротеины, и развивается состояние, когда большое количество липидов аккумулируется внутриклеточно, приводя к формированию пенистых клеток. Пенистые клетки, в свою очередь, обладают провоспалительным эффектом, продуцируя цитокины, хемокины, ростовые факторы, стимулируют секрецию адгезивных молекул.

Окисленные ЛПНП индуцируют проатерогенную активность не только макрофагов, но и моноцитов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Вышеперечисленные клетки экспрессируют на своей поверхности сквенджер-рецепторы и могут взаимодействовать с окисленными ЛПНП, однако они не способны накапливать липиды. Но активированные окисленные ЛПНП, а также ранее секретированные цитокины, моноциты и эндотелиальные клетки способствуют выделению МПО и активных радикалов кислорода, ведущих к новому формированию окисленных *in vivo* ЛПНП [16, 32].

Помимо этого, окисленные *in vivo* ЛПНП оказывают ингибирующий эффект на фибринолиз и являются ключевыми в образовании фибрина, что увеличивает риск тромбообразования. Дисфункция процессов фибринолиза является дополнительным фактором атерогенеза. Образование фибрина создают протромботическое окружение на поверхности эндотелиальных клеток и способствует продукции эндотелиальными клетками ИЛ-8 – основного хемотактанта нейтрофилов [16].

В дальнейшем окисленные *in vivo* ЛПНП вовлекаются в патофизиологические процессы различных состояний, связанных с сопутствующим атеросклерозом, – почечной и сердечной недостаточности, эректильной дисфункции, нарушения сна [16].

Мишенью МПО является не только апоВ-100 ЛПНП, но и аполипопротеин А1 (апоА1) ЛПВП. Окисляя этот липопротеин, МПО снижает его атеропротективные функции [13, 18, 21, 32]. Модифицированный апоА1 менее эффективен в стимулировании эффлюкса холестерина и быстро деградируется макрофагами. Возможно, хлорирование препятствует взаимодействию

апоА1 и сквенджер-рецептора SR-BI, участвующего в обмене холестерина. Уровень 3-хлортирозина – высокоспецифичного маркера системы МПО-НОСЛ – в ЛПВП, изолированном из атеросклеротических повреждений человека, в 8 раз выше, чем в циркулирующих ЛПВП. Кроме того, уровень 3-хлортирозина в 13 раз выше в ЛПВП плазмы больных ИБС по сравнению с ЛПВП плазмы крови здоровых лиц. Эти наблюдения подтверждают гипотезу об окислении ЛПВП миелопероксидазой в артериальной стенке и представляют 3-хлортирозин как уникальный маркер при клинически значимом атеросклерозе. Таким образом, МПО способствует атерогенезу, нейтрализуя антиатерогенное действие ЛПВП [13, 28, 42]. Проведенные исследования показали, что МПО, параоксоназа-1, способствующая системному антиоксидантному эффекту, и ЛПВП связываются друг с другом, образуя тройной комплекс, в котором параоксоназа-1 частично ингибирует активность МПО. В то же время МПО окисляет и инактивирует параоксоназу-1, снижая ее защитные свойства [22].

В литературе приводится немало данных об участии МПО в патогенезе атеросклероза с идентификацией этого фермента или хлортирозиновых остатков в атеросклеротических бляшках. Остается непонятным, почему в атеросклеротических бляшках обнаруживается МПО, поскольку нейтрофилы не являются ведущими клетками атеросклеротической бляшки, а нормальные макрофаги не синтезируют МПО. Есть предположение, что локальные макрофаги атеросклеротической бляшки могут синтезировать МПО. Отчасти это связывают с обнаружением в пенистых клетках при повреждении бляшки в большом количестве PPAR, обеспечивающих потенциальный механизм транскрипции гена МПО. Таким образом, в пенистых клетках возобновляется транскрипция гена МПО, стимулированная локальными цитокинами [13, 20].

В проспективном исследовании EPIC-Norfolk (Академический Медицинский Центр, Амстердам, Нидерланды) проанализировали уровень МПО в сыворотке крови у практически здоровых людей, которых наблюдали на протяжении 8 лет. У 1138 участников исследования в течение этого времени развилась ИБС, у 2237 – нет (группа контроля). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и времени включения в исследование. Как показали авторы, высокий уровень МПО (> 728 пмоль/л) предсказывает

увеличение риска развития ИБС и ассоциируется с лейкоцитозом, уровнем СРБ и нарушением липидного метаболизма. Это дает основание считать МПО независимым фактором риска при атеросклерозе и маркером воспаления у больных с ИБС [30, 39].

Определение уровня МПО методом проточной цитометрии у больных со стабильной стенокардией, подтвержденной коронарной ангиографией, показало достоверное увеличение данного показателя в венозной крови больных, по сравнению со здоровыми лицами. При этом он также был повышен в крови из бедренной, брюшной, левой и правой венечных артерий. Наиболее высокая степень роста уровня МПО обнаружена в венечных артериях. Эти данные подтверждают роль активированных нейтрофилов в патогенезе ИБС [15].

В исследованиях М.С. Meuwese и соавторов определялся уровень МПО у лиц с семейной гиперхолестеринемией до и через 2 года лечения статинами по интенсивной (80 мг аторвастатина) или традиционной схеме (40 мг симвастатина) с целью установления влияния МПО на прогрессирование атеросклероза у этих пациентов. Базовый уровень МПО в обеих группах был сходным (в среднем соответственно 147 рМ и 144 рМ). Через 2 года уровень МПО существенно повышался у больных обеих групп (соответственно до 221 рМ и 255 рМ), независимо от сдвигов уровня липидов. Исследователи не обнаружили корреляции уровня МПО с прогрессированием атеросклероза, а также с изменениями липидного профиля и уровнем СРБ [31].

С другой стороны, дефицит МПО или низкий уровень ее в плазме уменьшает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, усиливая доводы о том, что МПО является ключевым элементом в окислительном повреждении при атеросклерозе [16].

Сегодня МПО может быть представлен в качестве нового биомаркера, идентифицирующего острый коронарный синдром (ОКС). У 703 пациентов с ОКС, стабильной стенокардией и лиц с нормальными венечными сосудами определяли липидный профиль, уровень окисленных ЛПНП, СРБ, секреторной фосфолипазы А<sub>2</sub>, параоксоназы-1 и МПО. Высокий уровень МПО был наиболее отличительным признаком для идентификации ОКС у пациентов с болью в грудной клетке [19, 32].

Помимо этого, высокий уровень МПО в плазме крови считают плохим прогностическим признаком при остром инфаркте миокарда (ОИМ). У 33 % больных с осложненным течением ОИМ определялся высокий уровень МПО, но у 11 % – низкий. При наблюдении за больными на протяжении последующих 2 лет установили, что более высокий риск смерти и осложнений имел место у пациентов с высоким уровнем МПО [17, 23].

В исследовании Capture был проведен мультимаркерный анализ (МПО, тропонин-Т, плацентарный ростовой фактор, ИЛ-10) у 1090 больных с ОКС без подъема сегмента ST на протяжении 4 лет наблюдения [33]. Только у 6 % пациентов при первичном обследовании все маркеры были в норме, а у 35,8 % – три и более маркеров отличались от нормальных величин. Мультимаркерная модель показала, что такие факторы, как МПО > 350 мкг/л, тропонин Т > 0,01 мкг/л, плацентарный ростовой фактор > 27 нг/л и ИЛ-10 < 3,5 нг/л, являются достоверными предикторами общей смерти и нефатального ОИМ.

В экспериментальной работе на крысах показано, что при миокардиальном повреждении, индуцированном ишемией – реперфузией, максимальный уровень МПО и фактора некроза опухоли α в плазме и миокарде наблюдали через 4 ч после реперфузии, однако он существенно снижался через 24 ч от начала реперфузии [15].

Активно изучается содержание МПО не только в плазме, но и в нейтрофилах крови больных с различными проявлениями ИБС. Эти работы демонстрируют истощение МПО нейтрофилов у больных с ОКС в первые 4 ч – после болевого приступа, что не наблюдается у пациентов с другой патологией (стабильная стенокардия, артриты, острый перелом кости). Низкий уровень МПО в нейтрофилах ассоциируется с активацией тромбоцитов и образованием тромбоцитарно-нейтрофильных агрегатов [10, 29, 41].

До настоящего времени остается открытым вопрос: миелопероксидаза – друг или враг? Полученные данные подтверждают, что МПО – это друг, и в то же время и враг, который может вызвать повреждение и принимать участие в развитии патологического процесса. Несмотря на то, что мнение исследователей о роли и значимости МПО в патогенезе ИБС противоречивы, не вызывает сомнения тот факт, что указанный фермент является ключевым элементом в окислительном повреждении при данном заболевании.

## Литература

1. Абатуров А.Е. Активированные кислородсодержащие метаболиты – компонент системы неспецифической защиты респираторного тракта // *Здоровье ребенка.* – 2009. – № 2 (17). – С. 120–125.
2. Донцов В.И., Крутько В.Н., Мрикаев Б.М., Уханов С.В. Активные формы кислорода как система: значение в физиологии, патологии и естественном старении // *Труды ИСА РАН.* – 2006. – Т. 19. – С. 50–69.
3. Лапшина Е.А., Судникович Е.Ю., Кубышин В.Л. и др. Гипохлорная кислота модифицирует ферменты пентозофосфатного пути и антиоксидантной защиты в тканях печени и сердца крысы *in vitro* // *Биомед. химия.* – 2006. – № 5. – С. 469–478.
4. Мельниченко А.А., Орехов А.Н., Собенин И.А. Атерогенная модификация липопroteinидов. – М.: Lap Lambert, 2013. – 242 с.
5. Панасенко О.М., Горудко И.В., Соколов А.В. Хлорноватистая кислота как предшественник свободных радикалов в живых системах // *Успехи биол. химии.* – 2013. – Т. 53. – С. 195–244.
6. Пристром А.М., Бенхамед М. Оксидативный стресс и сердечно-сосудистые заболевания // *Лечебное дело.* – 2012. – № 1 (23). – С. 21–28.
7. Рулева Н.Ю., Звягинцева М.А., Дугин С.Ф. Миелопероксидаза: биологические функции и клиническое значение // *Современ. наук. технол.* – 2007. – № 8. – С. 11–14.
8. Agner K. Verdoperoxidase. A ferment isolated from leucocytes // *Acta Chem. Scand.* – 1941. – A 2 (Suppl. 8). – P. 1–62.
9. Alipour A., Ribalta J., Njo T.L. et al. Trans-vessel gradient of myeloperoxidase in coronary artery disease // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2013. – Vol. 43 (9). – P. 920–925.
10. Alyasin S., Amin R. Intracellular myeloperoxidase in myocardial infarction // *Shiraz. Med. J.* – 2005. – Vol. 6.
11. Anogeianaki A., Angelucci D., Cianchetti E. et al. Atherosclerosis: a classic inflammatory disease // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 24 (4). – P. 817–825.
12. Balanescu S., Calmac L., Constantinescu D. et al. Systemic inflammation and early atheroma formation: are they related? // *Maedica (Buchar).* – 2010. – Vol. 5 (4). – P. 292–301.
13. Bergt C., Pennathur S., Fu X. et al. The myeloperoxidase product hypochlorous acid oxidizes HDL in the human artery wall and impairs ABCA1-dependent cholesterol transport // *PNAS.* – 2004. – Vol. 101. – P. 13032–13037.
14. Brinkman V., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? // *J. Cell. Biol.* – 2012. – Vol. 198 (5). – P. 773–783.
15. Chen W., Liu N., Qi Y., Zhang Y et al. Changes of systemic and local myeloperoxidase and tumor necrosis factor- $\alpha$  in rats with myocardial injury induced by hindlimb ischemia-reperfusion // *Nan. Fang. Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2013. – Vol. 33 (5). – P. 761–764.
16. Delporte C., Antwerpen P., Vanhamme L. et al. Low-density Lipoprotein modified by myeloperoxidase in inflammatory pathways and clinical studies // *Mediators Inflamm.* – 2013:971579. – doi: 10.1155/2013/971579.
17. Dullaart R.P., Tietge U.J., Kwakernaak A.J. et al. Alterations in plasma lecithin: cholesterol acyltransferase and myeloperoxidase in acute myocardial infarction // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol. 234 (1). – P. 185–192.
18. Getz G.S., Reardon C.A. Myeloperoxidase-mediated dysfunctional high-density lipoprotein // *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34 (4). – P. 695–696.
19. Graner M., Tikkanen E., Rimpila O. et al. Diagnostic efficacy of myeloperoxidase to identify acute coronary syndrome in subjects with chest pain // *Ann Med.* – 2013. – Vol. 45. – P. 322–327.
20. Hansson M., Olsson I., Nauseef W. Biosynthesis, processing and sorting of human myeloperoxidase // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2006. – Vol. 445. – P. 214–224.
21. Hidesuke K. High-density lipoproteins and the immune system // *J. Lipids.* – 2013. – Published online 10.1155/2013/684903
22. Huang Y., Wu Z., Riwanto M. et al. Myeloperoxidase and paraoxonase 1 are high-density lipoprotein-associated proteins mechanistically linked to inflammation, oxidant stress and atherosclerosis // *J. Clin. Invest.* – 2013. – Vol. 123 (9). – P. 3815–3828.
23. Kaya M.G., Yalcin R., Okyay K. et al. Potential role of plasma myeloperoxidase level // *Tex Heart Inst J.* – 2012. – Vol. 39 (4). – P. 500–506.
24. Klebanoff S.J. Myeloperoxidase: Friend and foe // *J. Leuc. Biol.* – 2005. – Vol. 77. – P. 598–562.
25. Kolarova H., Klinke A., Kremserova S. et al. Myeloperoxidase induces the priming of platelets // *Free Radic. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 61. – P. 357–369.
26. Kubala L., Kolarova H., Vitecek J. et al. The potentiation of myeloperoxidase activity by the glycosaminoglycan-dependent binding of myeloperoxidase to proteins of the extracellular matrix // *Biochim. Biophys Acta.* – 2013. – Vol. 1830 (10). – P. 4524–4536.
27. Macickova T., Pecivova J., Harmatha J. et al. Effect of stilbene derivative on superoxide generation and enzyme release from human neutrophils *in vitro* // *Interdiscip. Toxicol.* – 2012. – Vol. 5 (2). – P. 71–75.
28. Malle E., Marshe G., Panzenboeck U., Sanyal W. Myeloperoxidase – mediated oxidation of high-density lipoproteins: fingerprints of newly recognized potential proatherogenic lipoproteins // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2006. – Vol. 445. – P. 245–255.
29. Maugeri N., Rovere-Querini P., Evangelista V. et al. An intense and short-lasting burst of neutrophil activation differentiates early acute myocardial infarction from systemic inflammatory syndromes // *PloS.* – 2012. – Vol. 7 (6). – P. 39–484.
30. Meuwese M.C., Stroes E.S., Hazen S.L. et al. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50 (2). – P. 159–165.
31. Meuwese M.C., Trip M.D., Wissen S. et al. Myeloperoxidase levels are not associated with carotid atherosclerosis progression in patients with familial hypercholesterolemia // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol. 197 (2). – P. 916–921.
32. Nicholls S.J., Hazen S.L. The role of myeloperoxidase in the pathogenesis of coronary artery disease // *Jpn. J. Infect Dis.* – 2004. – Vol. 57. – P. 21–22.
33. Oemrawsingh R.M., Lenderink T., Akkerhuis K.M. et al. Multimarker risk model containing troponin-T, interleukin 10, myeloperoxidase and placental growth factor predicts long-term cardiovascular risk after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome // *Heart.* – 2011. – Vol. 97 (13). – P. 1061–1066.
34. O'Flynn J., Dixon K.O., Faber K. et al. Myeloperoxidase directs properdin-mediated complement activation // *J. Innate Immun.* – 2013.
35. Patterson E.K., Fraser D.D., Capretta A. et al. Carbon monoxide-releasing molecule 3 inhibits myeloperoxidase and protects against MPO-induced vascular endothelial cell activation/dysfunction // *Free Radic. Biol. Med.* – Vol. 26 (70). – P. 167–173.
36. Peluso I., Morabito G., Urban L. et al. Oxidative stress in atherosclerosis development: the central role of LDL and oxidative burst // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug. Targets.* – 2012. – Vol. 12 (4). – P. 351–360.
37. Que P.G., White J.G., Holmes B., Good R.A. In vitro bactericidal capacity of human polymorphonuclear leucocytes: diminished activity in chronic granulomatous disease of childhood // *J. Clin. Invest.* – 1967. – Vol. 46. – P. 668–679.
38. Rees M.D., Dang L., Thai T. et al. Targeted subendothelial matrix oxidation by myeloperoxidase triggers myosin II-dependent de-adhesion and alters signaling in endothelial cells // *Free Radic Biol. Med.* – 2012. – Vol. 53 (12). – P. 2344–2356.
39. Salonen I., Huttunen K., Hirvonen M.R. et al. Serum myeloperoxidase is independent of the risk factors of atherosclerosis // *Coron. Artery Dis.* – 2012. – Vol. 23 (4). – P. 251–258.
40. Winterbourn C.C., Vissers M., Kettle A.J. Myeloperoxidase // *Curr. Opin. Hematol.* – 2000. – Vol. 7. – P. 53–58.
41. Yonezawa K., Morimoto N., Matsui K. et al. Significance of the neutrophil myeloperoxidase index in patients with athero-

sclerotic diseases // Kobe J. Med. Sci.– 2013.– Vol. 58 (5).– P. 128–137.  
42. Zheng L., Nukuna B., Brennan M.-L. et al. Apolipoprotein A-1

is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease // J. Clin. Invest.– 2004.– Vol. 114.– P. 529–541.

Поступила 31.03.2014 г.

## **Мієлопероксидаза та її роль у розвитку ішемічної хвороби серця**

Т.І. Гавриленко, Н.О. Рижкова, О.М. Пархоменко

*ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ*

Огляд присвячено ролі у розвитку ішемічної хвороби серця мієлопероксидази – ферменту, який секретується лейкоцитами. У найбільшій кількості мієлопероксидаза міститься в нейтрофілах – основних клітинах імунітету, становлячи близько 5 % усього об'єму клітини. Фізіологічна функція мієлопероксидази полягає в знищенні мікроорганізмів і формуванні високореактивних прооксидантів. Оксидантний стрес клітин імунітету (нейтрофілів) у відповідь на інфекційні агенти асоціюється зі змінами ліпідного метаболізму, спрямованого на нейтралізацію токсичного ефекту ендотоксинів. Продукти реакцій, які каталізуються мієлопероксидазою, є сильними окиснювачами (зокрема гіпохлорна кислота), реактивними похідними азоту і вільними радикалами, що ініціюють перекисне окиснення ліпідів і спричиняють модифікацію білків. Мієлопероксидаза швидко абсорбується на поверхні ліпопротеїнів низької щільності, сприяючи формуванню окиснених ліпопротеїнів, здатних індукувати проатерогенні процеси. Мішенню мієлопероксидази є також аполіпопротеїн А1 ліпопротеїнів високої щільності, при окисненні якого знижуються його атеропротективні функції. Наведено дані літератури про рівень і роль мієлопероксидази в плазмі і нейтрофілах периферичної крові при різних виявах ішемічної хвороби серця, а також результати експериментальних праць.

**Ключові слова:** атеросклероз, мієлопероксидаза, нейтрофіли, оксидантний стрес.

## **Myeloperoxidase and its role in development of ischemic heart disease**

T.I. Gavrylenko, N.O. Ryzhkova, O.M. Parkhomenko

*National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

The review presents role of myeloperoxidase (enzyme secreted by leucocytes) in the development of ischemic heart disease. Myeloperoxidase is mostly contained in neutrophils – basic cells of innate immunity, making about 5 % of cell volume. The physiological function of myeloperoxidase consists in elimination of microorganisms and forming high-reactive agents. Oxidative stress of neutrophils in reply to pathogens associated with changes of lipid metabolism is directed at neutralization of endotoxins' toxic effect. Products reactions catalyzed by myeloperoxidase are strong oxidants (in particular, hypochlorous acid), reactive derivatives of nitrogen and free radicals, initiator of lipids oxidation and causing modification of proteins. Myeloperoxidase is quickly absorbed on-the-spot of LDL, forming oxidized lipoproteins able to provoke many atherogenic processes. The target of myeloperoxidase is also apolipoprotein A1 HDL. References regarding role of myeloperoxidase in plasma and neutrophils of peripheral blood at different manifestations of ischemic heart disease, as well as results of experimental works are provided.

**Key words:** atherosclerosis, myeloperoxidase, neutrophils, oxidative stress.