

УДК 611.018.74:616.1-0.85.225+615.225

Л.Г. Воронков, І.Д. Мазур, М.Р. Ільницька, Л.С. Вайда

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

# Корекція дисфункції ендотелію як актуальний напрямок превентивної судинної медицини

## АНОТАЦІЯ

У світлі сучасних даних обговорено механізми ендотеліальної дисфункції (ЕД) та її клінічне значення при кардіоваскулярній патології. Наведено власні результати пілотної оцінки ефективності інноваційного підходу до корекції ЕД за допомогою комбінації мелдонію та екзогенного гамма-бутиробетаїну у пацієнтів дуже високого серцево-судинного ризику.

### Ключові слова:

*ендотеліальна дисфункція, серцево-судинні захворювання, капікор.*

Ендотелій – орган внутрішньої секреції, який регулює тонус судин, захищає їх від негативної дії циркулюючих клітин і субстанцій, контролює транспортування розчинних речовин у клітини судинної стінки, здійснює контроль імунних, запальних і репаративних процесів, підтримує баланс місцевих процесів гемостазу [1, 2]. Значені функції ендотелію реалізує шляхом синтезу та виділення біологічно активних сполук: вазодилатуючих (оксид азоту – NO, простагліцин, ендотеліальний фактор гіперполяризації) та вазоконстрикторних/протромбогенних (ендотелін-1, тромбоксан А<sub>2</sub>, простагландин Н<sub>2</sub> ангіотензинперетворювальний фермент – АПФ і утворюваний за його допомогою ангіотензин II – А II).

NO – найпотужніший серед зазначених вище вазодилататорів – молекула малого розміру, високореактивний радикал, ліпофільність якого зумовлює його вільне проникнення через клітинні мембрани. NO синтезується з L-аргініну трьома основними ізоформами NO-синтази: nNOS (нейрональна, або NOS-1), mNOS (макрофагальна, або індукційна, NOS-2) та eNOS (ендотеліальна, NOS-3) [3]. Ендотеліальна та нейрональна ізоформи NOS належать до конститутивного різновиду ферменту, індукційна ж NO-синтаза, на відміну від останніх, з'являється в клітинах лише шляхом індукції її бактеріальними ендотоксинами, ліпополісахаридами та цитокінами. Конститутивні форми активуються через вплив комплексу Ca<sup>2+</sup> – кальмодулін і здатні синтезувати, на відміну від індукційної NOS, лише обмежену кількість NO [4]. NO з ендотеліальної клітини проникає в міоцити судинної стінки, активує розчинну гуанілатциклазу, що зумовлює підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), активацію цГМФ – залежних протеїназ, зниження концентрації іонів кальцію та

розслаблення судин [5, 6]. NO бере активну участь у регуляції судинного тону, регулює периферичний опір, артеріальний тиск (АТ) і розподіл кровообігу в судинному руслі [7]. Вивільнення NO з ендотеліоцитів безпосередньо в просвіт судини перешкоджає адгезії тромбоцитів і лейкоцитів до ендотелію. Окрім того, NO здатний підтримувати гомеостаз судинної стінки шляхом синтезу ендотеліального фактора росту, стимуляції ангиогенезу, гальмування проліферації і міграції гладком'язових клітин [8, 9].

У разі зниження біодоступності NO виникає ендотеліальна дисфункція (ЕД), що характеризується патологічними змінами вищезазначених властивостей ендотелію. Інформацію щодо стану ендотеліальної функції (ЕФ) можна отримати за допомогою маркерів активації ендотеліоцитів (Е-селектин), маркерів їхнього пошкодження (фактор Віллебранда, клітини-попередники ендотеліоцитів, мікрочастки ендотеліоцитів тощо). Проте основними лишаються методи, за допомогою яких оцінюють ступінь дилатації судини у відповідь на введення ацетилхоліну (АХ) чи під впливом механічного чинника – проби з реактивною гіперемією (РГ), яку розглядають як золотий стандарт неінвазивного оцінювання функції ендотелію [10].

ЕД визнано одним з основних чинників патогенезу атеросклерозу [11], атеротромботичних ускладнень [12], серцевої недостатності [13], вона відіграє роль у формуванні клінічних проявів деяких кардіоваскулярних патологічних станів, зокрема, стенокардії [14]. Ступінь ЕД, оцінювана за допомогою проб з АХ або з РГ, добре корелює з прогнозом наступних серцево-судинних подій при артеріальній гіпертензії [15], хронічній ішемічній хворобі серця (ІХС) [16], інфаркті міокарда [17], хронічній

серцевій недостатності [18], а також у пацієнтів похилого віку, в яких на момент дослідження не було задокументовано серцево-судинної патології [19].

Серед сучасних кардіоваскулярних засобів доведену здатність покращувати ЕФ мають блокатори ренін-ангіотензинової системи (інгібітори АПФ, сартани), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, статини, бета-блокатори III покоління (карведилол і небіволон). Втім, йдеться лише про часткове відновлення ЕФ, яке навіть за поєднаного застосування наведених вище засобів зазвичай не сягає референтних значень [20].

Додаткові можливості у коригуванні порушеної ЕФ виникли після оприлюднення результатів досліджень, в яких була продемонстрована здатність раніше відомого серцево-судинного засобу мелдонію покращувати ендотелій-опосередковану вазодилаторну відповідь у пацієнтів з ІХС та у хворих із ХСН [20, 21]. Було з'ясовано, що цей ефект пов'язаний зі стимуляцією мускаринових (ацетилхолінових) рецепторів ендотеліоцитів (які, зокрема, опосередковують ефект стимуляції eNOS) складними ефірами гамма-бутиробетаїну (ГББ), утворюваними при етерифікації останнього. Передумовою для реалізації даного механізму є підвищення концентрації ГББ внаслідок блокування мелдонієм утворення з нього карнітину [22]. Нагадаємо, що блокування синтезу карнітину лежить в основі «класичного» механізму дії мелдонію, який полягає в оптимізації шляхів утворення та транспортування енергії в ішемізованому міокарді [23]. Важливо зазначити, що на відміну від згаданого «класичного» механізму, який реалізується поступово в процесі регулярного прийому мелдонію, ГББ-залежний ефект стимулювання продукції ендотелієм NO виникає швидко, тобто починається практично одразу після введення препарату [22].

Потенційна клінічна цінність наведеного ГББ-залежного швидкого шляху стимулювання ендотеліальної NO-синтази зумовила створення інноваційної лікарської форми, спрямованої на посилення даного механізму, у вигляді комбінації мелдонію з екзогенним ГББ (Капікор) [24].

Нами виконані два пілотні фрагменти досліджень з метою оцінки впливу Капікору на ендотелій-залежну (потік-залежну) вазодилаторну відповідь (ПЗВД) плечової артерії у пацієнтів дуже високого ( $\geq 10\%$  за шкалою SCORE) серцево-судинного ризику. В перший фрагмент увійшли 10 пацієнтів віком від 49 до 70 років з поєднанням ІХС та АГ (у тому числі з перенесеним інфарктом міокарда у 7 випадках, наявністю цукрового діабету – у 5), які отримували однотипне стандартне лікування (інгібітор АПФ + бета-блокатор + статин + ацетилсаліцилова кислота). Вихідні показники ПЗВД у пробі з РГ у пацієнтів зазначеної групи коливалися від 2,5% (парадоксальне звуження артерії – найбільш прогностично несприятливий тип відповіді) до 8,8%. Повторний тест з РГ після 2 тиж прийому Капікору по 2 табл. (мелдоній 360 мг + ГББ 120 мг) тричі на добу продемонстрував зростання ПЗВД в усіх пацієнтів, у тому числі її повну нормалізацію ( $\geq 10\%$ ) – у 7 (70%). У

2 пацієнтів з вихідною парадоксальною відповіддю спостерігали її трансформацію в адекватну.

У другому фрагменті досліджень, куди увійшли також 10 пацієнтів подібного профілю з аналогічним (дуже високим) рівнем ризику серцево-судинних подій та суттєво порушеною ( $< 8\%$ ) ПЗВД, оцінювали тривалість дії разової дози Капікору (2 табл.) на ПЗВД через 1, 3 та 8 год після прийому препарату. Через 1 год у 9 з 10 обстежених спостерігали суттєве зростання ПЗВД (в середньому на 79,7% відносно вихідного рівня;  $p < 0,001$ ). Через 3 год воно зберігалось у 7 пацієнтів (у середньому на 40,1% від вихідного рівня ( $p < 0,001$ ) за даними контрастного аналізу [25]). Через 8 год вплив препарату на ПЗВД був практично відсутній. Повна нормалізація ПЗВД ( $> 10\%$ ) спостерігалась через 1 год у 6 (60%) пацієнтів, а через 3 год залишалась у 3 (30%) з обстежених. Рівень систолічного АТ помірно (у межах референтних значень), але достовірно ( $p = 0,015$ ) знижувався через 1 год після прийому Капікору, не демонструючи динаміку через 3 та 8 год порівняно з вихідним значенням.

Отримані результати дозволяють констатувати здатність фіксованої комбінації мелдонію з гамма-бутиробетаїном у дозах відповідно 360 та 120 мг швидко і суттєво покращувати порушену функцію судинного ендотелію у пацієнтів дуже високого кардіоваскулярного ризику, хоча тривалість і клінічне значення зазначеного ефекту потребують подальшого з'ясування.

Реалізація стратегії, яка полягає у підвищенні біодоступності NO шляхом стимулювання його утворення конститутивними ізоформами NO-синтази, вбачається вельми перспективною і наразі має цілковиті шанси вийти й за межі власне серцево-судинної медицини. Зробити таке припущення, зокрема, дозволяють сучасні дані з патології головного мозку, згідно з якими NO, з одного боку, пригнічує утворення та водночас стимулює елімінацію у системний кровоток бета-амілоїду [26, 27] – одного з білків, з акумуляцією яких у нейронах пов'язують виникнення та прогресування хвороби Альцгеймера, а з іншого – стимулює розмноження прогеніторних мозкових клітин через активацію мозкового нейротрофічного фактора [28].

З огляду на те, що NO-продукуюча функція ендотелію з віком знижується [1], є всі підстави розглядати стратегію, спрямовану на її покращання, в якості одного з пріоритетів фармакотерапії в осіб похилого віку.

#### Список літератури

1. Onder R.M., Varutcuoglu B. The Endothelium. – Milano, One Way Publ, 2006. – 149 p.
2. Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 100–104.
3. Cloning and structural characterization of the human endothelial nitric-oxide-synthase gene / K. Miyahara, T. Kawamoto, K. Sase et al. // Eur. J. Biochem. – 1994. – Vol. 223 (3). – P. 719–726.

4. Vanhoutte P. et al. Endothelial dysfunction and vascular disease. The endothelium and clinical practice // Eds: Gabor M. Rubanyi, Victor J. Dzau, NY, 1997.
5. Vane J. Regulatory function of the vascular endothelium / J. Vane, E. Anggard, R. Botting // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 323. – P. 27–36.
6. Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium / R. Busse, A. Mulsch, I. Fleming [et al.] // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 18–25.
7. Vane J. Regulatory function of the vascular endothelium / J. Vane, E. Anggard, R. Botting // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 323. – P. 27–36.
8. Dulak J. Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor / J. Dulak, A. Jozkowicz, A. Dembinska-Kiec // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 659–666.
9. Cooco J. Nitric oxide and angiogenesis / J. Cooco, D. Losordo // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 81–96.
10. Lekakis J., Abraham P., Balbarini A., Blann A., Boulanger C.M., Cockcroft J., Cosentino F., Deanfield J., Gallino A., Ikonomidis I., Kremastinos D., Landmesser U., Protogerou A., Stefanadis C., Tousoulis D., Vassalli G., Vink H., Werner N., Wilkinson I., Vlachopoulos C. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2011. – Vol. 18. – P. 775–789.
11. Choi B.J., Prasad A., Gulati R. et al. Coronary endothelial dysfunction in patients with early artery disease is associated with the increase in intravascular lipid core plaque // *Eur. J. Heart Failure.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2047–2054.
12. Lerman A., Zeiher A.M. Endothelial function: cardiac events // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 363–368.
13. Shantsila E., Wrigley B.J., Blann A.D. et al. A contemporary view on endothelial function in heart failure // *Eur. J. Heart Failure.* – 2012. – Vol. 14. – P. 873–881.
14. Matsuzawa Y., Sugiyama S., Sugamura K. Et al. Digital assesment of endothelial function and ischemic heart disease in women // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1688–1696.
15. Rossi R., Nuzzo A., Origliani G., Modena M.G. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51 (10). – P. 997–1002.
16. Gutierrez E., Flammer A.J., Lerman L.O. et al. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 3175–3181.
17. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М., Степура А.А., Белый Д.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда: связь с течением заболевания // *Укр. кардіол. журн.* – 2013. – № 4 (додаток). – С. 165–166.
18. Berrazueta J.R., Guera-Ruiz A., Garsia-Unzueta M.T. et al. Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperaemia using strain-gauge plethysmography, is an independent predictor of adverse outcome in heart failure // *Eur. J. Heart Failure.* – 2010. – Vol. 12. – P. 477–483.
19. Yeboah J., Folsom A.R., Burke G.L., Johnson C., Polak J.F., Post W., Lima J.A., Crouse J.R., Herrington D.M. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120. – P. 502–509.
20. Воронков Л.Г. Влияние милдроната на эндотелий-зависимую вазодилатацию у больных с хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрестное исследование / Л.Г. Воронков, И.А. Шкурят, Е.А. Луцак // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2008. – № 2. – С. 38–40.
21. Шабалин А.В., Рагино Ю.И., Любимцева С.А. и др. Влияние цитопротекции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца // *Рациональная фармакотерапия.* – 2006. – № 3. – С. 32–36.
22. Kalvinsh I., Gutcaits A., Bagdoniene L. et al. Hypothetical gamma-butyrobetaine esterase-dependent signal transduction system: possible link to mildronate action // *Medical Hypotheses and Research.* – 2006. – Vol. 3, N 3. – P. 803–812.
23. Dambrova M. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect / M. Dambrova, E. Liepinsh, I. Kalvinsh // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2002. – Vol. 12, N 6. – P. 275–279.
24. Сьяксте Н.И., Дзингаре М.Я., Калвинш И.Я. Роль индукции NO в механизме действия цитопротектора Капикора – оригинального регулятора эндотелиальной функции // *Медичні перспективи.* – 2012. – № 2 – С. 1–7.
25. Тюрин Ю.П., Макаров А.А. Статистический анализ данных на компьютере. – М.: ИНФРА-М, 1998. – 528 с.
26. Austin S.A., d'Uscio L.V., Katusic Z.S. Supplementation of nitric oxide attenuates AβPP and BACE1 protein in cerebral microcirculation of eNOS-deficient mice // *J. Alzheimers. Dis.* – 2013. – Vol. 33. – P. 29–33.
27. Katusic Z.S., Austin S.A. Endotelial nitric oxide: protector of a healthy mind // *Europ. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 888–894.
28. Chen J., Zacharek A., Zhang C. et al. Endotelial nitric oxide synthase regulates brain-derived neurotrophic factor expression and neurogenesis after stroke in mice // *J. Neurosci.* – 2005. – Vol. 25. – P. 2366–2375.

**Коррекция дисфункции эндотелия как актуальное направление превентивной сосудистой медицины**

Л.Г. Воронков, И.Д. Мазур, М.Р. Ильницкая, Л.С. Вайда

**РЕЗЮМЕ.** В свете современных данных обсуждены механизмы эндотелиальной дисфункции (ЭД) и ее клиническое значение при сердечно-сосудистой патологии. Приведены собственные результаты пилотной оценки эффективности инновационного подхода к коррекции ЭД с помощью комбинации мелдония и экзогенного гамма-бутиробетина у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания, капикор.**Correction of endothelium dysfunction as a present-day direction in preventive vascular medicine**

L. Voronkov, I. Mazur, M. Ilnytska, L. Vayda

**SUMMARY.** The mechanisms of endothelial dysfunction and its clinical role in cardiovascular pathology are discussed from modern standpoints. The authors' own results of pilot evaluation of innovative approaches to correcting endothelium dysfunction using meldonium plus exogenous gamma-butyrobetaine in the patients with a very high cardiovascular risk are described.**Keywords:** endothelial dysfunction, cardiovascular disease, kapikor.**Адреса для листування:**

Марія Романівна Ільницька

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»

03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5

## НОВИНИ

**Физические нагрузки и функция правого желудочка**

Существуют достаточно убедительные доказательства положительного влияния физических тренировок у пациентов с заболеваниями левых отделов сердца. В то же время влияние тренировок на функцию правого желудочка изучены недостаточно.

Правый желудочек играет важную, зачастую критическую роль в гемодинамическом обеспечении физической нагрузки. Даже у здоровых пациентов с нормальной функцией сосудов малого круга, гемодинамическая нагрузка на правый желудочек в условиях физической нагрузки увеличивается относительно больше по сравнению с левым желудочком. Особенно явственно эта диспропорция проявляется у пациентов с легочной гипертензией. Повышение давления в легочной артерии, связанное с физической нагрузкой, может превысить резерв сократимости пра-

вого желудочка, что ограничивает уровень максимального минутного объема кровообращения и лимитирует физическую работоспособность. У спортсменов в условиях нагрузок высокой интенсивности даже минимальная степень легочной гипертензии может вызывать преходящую дисфункцию правого желудочка. Новые подходы в диагностике легочной гипертензии с использованием методов эхокардиографии, магнитно-резонансного исследования сердечной мышцы позволяют более точно диагностировать функциональное состояние правого желудочка и назначать адекватные режимы тренировки.

*La Gerche A., Claessen G., Can. J. Cardiol. 2015*

**Метаболиты плазмы и их связь с долгожительством человека**

Изменение влияния метаболизма на продолжительность жизни показа-

но на экспериментальных моделях, однако исследования такой взаимосвязи у человека не проводились.

С помощью метода жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии определяли количество 217 метаболитов плазмы и изучали их взаимосвязь с долгожительством у большой когорты мужчин и женщин на протяжении 20 лет.

Показано, что высокая концентрация изоцитрата (промежуточного метаболита цикла лимонной кислоты), желчной кислоты, таурохолата уменьшает вероятность долгожительства и способности достичь 80-летнего возраста. Высокая концентрация изоцитрата (но не таурохолата) ассоциируется также с худшим состоянием сердечно-сосудистой системы и увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Ни один из изученных метаболитов не был связан с развитием онкологических заболеваний.

*Cheng S. et al., Nat. Commun., 2015*