

Н. Г. Степанюк

Лікарські засоби як модулятори апоптозу в лікуванні серцево-судинної патології

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: апоптоз, фармакологічна модуляція, серцево-судинні захворювання

Про факт фізіологічної смерті клітин було відомо з часу відкриття самої клітини. Ще в 1665 році Р. Ноок [1] описав формування кори дуба з загиблих клітин. Однак довгий час це спостереження залишалося без уваги дослідників. Уперше гістологічні зміни, що відбуваються в клітині в разі її загибелі, описав та опублікував у 1842 році С. Vogt [2]. У 1965 році, працюючи з комахами, Lockshin та співавтор [3] виявили скоординовану (одночасну) загибель цілого шару клітин. Це явище він назвав «запрограмованою смертю клітин» і показав, що цей процес енергозалежний і потребує транскрипції генів. Трохи пізніше J. F. Kerr та співавтор [4] спостерігали подібні морфологічні зміни в разі загибелі клітин тваринного походження, але цього разу такі зміни відбувались у кожній клітині окремо. Для описання даного процесу вони використали термін «апоптоз».

Апоптоз (А) – фізіологічний процес елімінації надлишкових та/або функціонально аномальних клітин, який необхідний для підтримки тканинного гомеостазу організму. Одним з найважливіших механізмів ініціювання програми А є активація внутрішньоклітинними регуляторними сигналами спеціального гена «клітинного самогубства» р53, який експресує відповідний білок р53, що протидіє реплікації ушкоджених генів за рахунок блокування переходу клітини від фази G1 у фазу S. За своїм впливом на клітинний поділ ген р53 відносять до антионкогенів, тобто супресорів пухлинного росту, що пригнічують мітотичну активність клітини. Експресія цього гена є помір-

ною за нормальних умов і різко посилюється за пошкодження ДНК, блокуючи наступ мітозу, й це дозволяє називати ген р53 «охоронцем» клітинного геному [5].

Головна біологічна роль А полягає в регуляції кількісного та якісного складу клітинних популяцій в організмі. На молекулярному рівні процес апоптотичної смерті є складним каскадом реакцій, пов'язаних з експресією генів і білків, асоційованих з А, кінцевим результатом цього процесу є порушення цілісної структури клітини з утворенням апоптотичних тілець без розвитку запального процесу [6]. А є фізіологічним і метаболічно активним процесом «клітинного самогубства» [7].

На відміну від А некроз клітини супроводжується її вакуолізацією, набуханням, лізісом мембран і виходом внутрішньоклітинного вмісту в міжклітинний простір з посиленням синтезу прозапальних медіаторів і цитокінів та розвитком запального процесу, що призводить до більш грубого пошкодження тканинних структур [5]. Крім того, некроз – це процес пасивної загибелі клітини у відповідь на зовнішні пошкоджуючі та патогенні фактори [7].

Таким чином, як показують дослідження, проблема взаємовідносин між А і некрозом має велике теоретичне та практичне значення для розуміння клітинних і молекулярних механізмів смерті та/або реституції тканинних елементів за ішемічного пошкодження органів [7].

Мета дослідження – визначити роль і місце окремих лікарських засобів (ЛЗ) у модуляції А за лікування серцево-судинної патології як можливого шляху оптимізації її фармакотерапії (ФТ) на основі доступних релевантних інформаційних потоків.

Матеріали та методи. Матеріалом дослідження були інформаційні джерела з питань модуляції А кардіоміоцитів лікарськими засобами з використанням баз Medline, Medscape, GoogleScholar. Використано методи системного підходу, бібліографічний, аналітичний.

Результати та їх обговорення. Апопто-модулятори – це лікарські засоби, дія яких скерована, головним чином, на активацію або інгібування процесу фізіологічної смерті клітини. Це дає можливість більш цілеспрямовано вивчати механізми й умови їхньої дії, а також розробляти більш раціональні схеми ФТ [8].

Нещодавно було встановлено, що А відіграє критичну роль за деяких серцево-судинних захворювань (ССЗ). Довгий час вважали, що такі високодиференційовані клітини, як кардіоміоцити не гинуть у результаті А. Лише останніми роками в експериментальних роботах було показано, що кардіоміоцити зазнають А під впливом ішемії, імунозапалення та токсичних факторів. У роботі Т. В. Ачеулової (2016 р.) [9] було показано, що точність діагностики артеріальної гіпертензії (АГ) підвищується в разі аналізу плазматичних біомаркерів імунозапалення та А у взаємозв'язку з параметрами периферичної та центральної кардіогемодинаміки, що дозволяє обрати адекватну комбінацію антигіпертензивних ЛЗ. Було обґрунтовано доцільність визначення плазматичного рівня С-реактивного білка (СРБ), фактора некрозу пухлин α (ФНП α), розчинних рецепторів до ФНП- α 1 типу (рФНП-Р1) з розрахунком показника співвідношення ФНП- α /рФНП-Р1 і sFasL (Fibroblast associated), які відображають ступінь імунозапальної та апоптотичної активації кардіоміоцитів та є прогностичними маркерами перебігу АГ. Встановлення значення імунозапальної відповіді у взаємозв'язку з А у патогенезі АГ дало змогу запропонувати нові підходи до диференційованої патогенетичної антигіпертензивної ФТ. На підставі цього було доведено доцільність й ефективність призначення комбінації антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРА II) (кандесартану, цилексетилу) та антаго-

ністів кальцію (АК) (лацидипіну) у хворих на АГ з підвищеним плазматичним рівнем СРБ, ФНП- α , показником ФНП- α /рФНП-Р1, sFasL і наявністю гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ЛШ). Встановлено, що така комбінація ЛЗ має не лише достатню антигіпертензивну, але й виразну антиімунозапальну та антиапоптотичну дію [9].

Втрата кардіоміоцитів у результаті А представляється важливим фактором, який призводить до ремоделювання міокарда у відповідь на гемодинамічне навантаження. Вивчення серцево-судинного ремоделювання було започатковано ще в експериментальних умовах. У подальшому аналіз кардіального ремоделювання в популяції гіпертензивних пацієнтів середнього віку з відсутніми клінічними ознаками серцевої дисфункції та ішемічної кардіоміопатії показав, що збільшення розмірів кардіоміоцитів супроводжується зменшенням їхньої кількості та утворенням численних ділянок фіброзу. Ці дані разом з експериментальними спостереженнями призвели до появи гіпотези про те, що втрата кардіоміоцитів, яка була визначена в гіпертрофованому ЛШ хворих на АГ, можливо зумовлена саме А [10, 11]. У подальшому в клінічних умовах було з'ясовано можливості попередження та корекції прогресуючого ремоделювання судинного ендотелію та міокарда завдяки ЛЗ, які впливають на перебіг цих процесів. Так, було встановлено, що низка ЛЗ може попередити та зменшити ступінь ремоделювання судин і міокарда – це в найбільшій мірі стосується іАПФ. Результати клінічних досліджень показали, що іАПФ зменшують товщину стінки ЛШ і розміри передсердя, а також покращують функцію міокарда після перенесеного інфаркта міокарда (ІМ). Вони збільшують фракцію викиду ЛШ та знижують смертність пацієнтів. Жиророзчинні іАПФ, зокрема, периндоприл, мають подвійну дію. Цей засіб блокує перетворення ангіотензину I на ангіотензин II і попереджує деградацію брадикініну. Периндоприл добре проникає в тканини та клітини (ендотеліоцити, гладеньком'язові клітини) і забезпечує 24-год контроль артеріального

тиску (АТ). Він унікально впливає на ендотелій, зменшує його дисфункцію та попереджує А, підвищує продукцію ендотелій-релаксуючого фактора та покращує його фібринолітичну активність. Маючи антисклеротичну, антигіпертензивну, васкуло- та кардіопротекторну дію, периндоприл позитивно відрізняється від інших іАПФ, впливаючи на весь ланцюг серцево-судинного континууму [12].

Упродовж тривалого часу ІМ характеризувався загибеллю клітин у результаті некрозу, але сьогодні зростає кількість доказів того, що втрата кардіоміоцитів під час гострої стадії ІМ обумовлена як неапоптичною, так і апоптичною клітинною смертю [10, 11]. Як ішемія, так і ФНП- α , який секретується під час ішемії, викликають і А, і некроз тканин міокарда. Реперфузія ішемічного міокарда може сама бути причиною ушкодження. Вважають, що феномен «реперфузійного ушкодження» зумовлений викидом низки медіаторів, серед яких такі прозапальні цитокіни, як деякі інтерлейкіни та ФНП- α . У зв'язку з цим було проведено кілька досліджень, присвячених вивченню взаємозв'язків між ФНП- α , гіпоксією-реоксигенацією та А. Ці спостереження показали, що гіпоксія викликає часо-залежний А, а реоксигенація та ФНП- α є важливими додатковими медіаторами суїцидальної програми. Реоксигенація збільшує А, викликаний ішемією; ФНП- α сам є тригером А та, більш того, посилює А, викликаний гіпоксією-реоксигенацією [13].

Останнім часом досить активно вивчається роль А в розвитку й прогресуванні постінфарктної міокардіальної дисфункції. Робоча гіпотеза його ролі у виникненні серцевої недостатності пояснює певним чином прогресуючу дисфункцію ЛШ, як результат незворотної втрати кардіоміоцитів внаслідок їхньої запрограмованої смерті [10]. У низці досліджень продемонстровано можливість активації процесів А після ушкодження міокарда внаслідок ішемії, реперфузії та некрозу [11]. А відіграє роль важливого регулятора в адаптивній відповіді на перевантаження тиском і є пусковим чинником розви-

тку гіпертрофії. Іншими добре відомими тригерами активації А є цитокіни (насамперед ФНП- α та інтерлейкіни), оксидативний стрес та ушкодження мітохондрій [14, 15].

Іншою вірогідною причиною розвитку А кардіоміоцитів є підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію. Зокрема, на тепер доведена важливість іонів кальцію в патогенезі ССЗ, а також фонових станів, що сприяють прогресуванню ішемічної хвороби серця (ІХС) й АГ, погіршуючи їх перебіг та прогноз [16]. Феномен кальцифікації артерій, що незмінно супроводжує прогресування атеросклерозу та виявляється різними візуалізуючими та морфологічними методами, є підтвердженням важливості розладів метаболізму кальцію в організмі людини [17]. Поряд з тим існують переконливі дані щодо безпосереднього впливу іонів кальцію на різні ланки А клітин серцево-судинної системи. Окрім цього, доведено, що на інтенсивність процесів А клітин впливає безліч інших ендогенних фізіологічних факторів, а саме: оксид азоту, активні форми кисню, концентрація іонів Mg^{2+} й аденілових нуклеотидів (АДФ, АТФ), а також ліпіди [18]. Встановлено, що підвищення концентрації іонів кальцію в цитозолі клітин індукуює відкриття пор і сприяє запуску процесів А. Тісний зв'язок між іонами кальцію та процесами А клітин дає підстави вважати його важливим маркером та ініціатором цього процесу [19].

Серцева недостатність (СН) є маніфестацією погіршення перебігу ССЗ і характеризується втратою контрактильних елементів міокарда та/або перевантаженням об'ємом або тиском. Однією з основних причин розвитку СН є АГ. Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) компенсує перевантаження тиском, тому серцева функція залишається збереженою. Однак у подальшому ця адаптивна гіпертрофія супроводжується структурними модифікаціями в серцевому м'язі, до складу яких входять порушення експресії генів, недостатня васкуляризація, фіброз і втрата кардіоміоцитів. Таким чином, компенсаторна відповідь неминуче сприяє переходу до

СН та прогресуванню контрактильної дисфункції серцевого м'яза. Існує припущення про те, що втрата функціонуючих клітин, яка спостерігається при переході від компенсаторної гіпертрофії до СН, обумовлена саме А кардіоміоцитів [20].

У цьому ракурсі досить перспективними виявились дослідження карведилолу – β -блокатора нового покоління з виразною антиоксидантною та помірно судинорозширюючою активністю. У проведених клінічних дослідженнях вказаний ЛЗ показав значне зниження рівня смертності хворих на СН. Було встановлено, що в основі механізму антиапоптичної дії препарату лежить інгібування експресії в кардіоміоцитах рецептора Fas [21].

Т. Л. Yue та співавт. (1999 р.) перспективнішими серед кардіоцитопротекторів вважають ЛЗ метаболічної терапії: антагоністи кальцію, які обмежують вхід іонів кальцію в клітини міокарда; β -блокатори, які зменшують дефіцит кисню в м'язі серця; стабілізатори мембран, що обмежують розпад фосфоліпідів і жирних кислот тощо. Разом з тим, дослідники дійшли висновку, що в подальшому особлива увага буде надаватися створенню нових ЛЗ, здатних впливати на метаболічні процеси, які відповідають за формування переходу від ішемії до А кардіоміоцитів [22].

Результати досліджень на моделях ішемії-реперфузії з метою виявлення можливого впливу ЛЗ на ті чи інші патофізіологічні ланки цього процесу показали, що з цією роллю досить добре справляється вітчизняний препарат кверцетин. Сьогодні багато уваги приділяється здатності цього біофлавоноїду інгібувати процеси А кардіоміоцитів. Так, у роботі В. Досенко та співавт. (2006 р.) [23] на моделі аноксії-реоксигенації неонатальних кардіоміоцитів було встановлено, що кверцетин і корвітин мають здатність попереджувати апоптичну та некротичну загибель клітин. Разом з тим, проведені дослідження показали, що вказані засоби в низькій концентрації, а саме 5 мкмоль/л, мають здатність пригнічувати протеасомну активність клітин, що на думку О. Соловйова

та О. Стефанова (2002) може сприяти наявності кардіопротекторних властивостей препаратів та зменшувати пошкодуючі прояви І/Р [24].

Дослідження кверцетину, проведені Wang Y. (2013), показали, що він впливає на сигнальні шляхи А, зокрема, підвищує експресію Вах, тим самим уповільнюючи А. Саме через ці механізми, на думку автора, кверцетин реалізує свою здатність підвищувати резистентність ішемізованого міокарда до подальших реперфузійних пошкоджень [25].

Як показує практика, потенціал цього біофлавоноїдного препарату ще досі не вичерпаний, а знання точних механізмів реалізації ефектів кверцетину зможе визначити нішу його водорозчинної форми корвітину в лікуванні та профілактиці реперфузійних вражень [26].

Дослідженнями останніх років встановлена важлива роль селену та його сполук у функціонуванні серцево-судинної системи. І хоча дані щодо ролі селену в профілактиці ССЗ залишаються суперечливими, важливим є встановлення впливу дефіциту селену на перебіг і прогноз гострого коронарного синдрому, за якого пацієнт зазнає дію І/Р та бурхливу активацію окисного стресу. У зв'язку з цим, К. Venardos зі співавт. (2016) продемонстрували в дослідах на щурах, що дефіцит селену призводить до збільшення пошкодження міокарда за рахунок посилення пероксидації білків і ліпідів після І/Р [25]. Ці дані були додатково підтверджені експериментами Tanguy та співавт. (2003), які показали, що дефіцит селену в щурів призводить до більш значного пошкодження міокарда та сповільненого відновлення функції серця після І/Р [26]. Тими самими групами дослідників було продемонстровано достовірний позитивний ефект від додаткового забезпечення організму селеном (за допомогою селеновмісних засобів або дієти з підвищеним вмістом селену), що полягав у зменшенні пошкодження міокарда внаслідок І/Р, кращому відновленні скоротливої функції, скороченні розмірів інфаркту та частоти виникнення постішемічних шлуночкових аритмій. Крім

антиоксидантної дії селену виявлено його властивості щодо пригнічення А. Експериментальні дослідження, що були проведені на різних типах клітин, мали дуже неоднорідні результати. Проте варто звернути увагу на дані S. Mukherjee та співавт. (2008 р.), які довели, що дієта з високим вмістом селену має кардіопротективний ефект і зменшує пошкоджуючу дію I/P шляхом генерації антиапоптичного сигналу через активацію кількох білків виживання, таких як Akt і Bcl-2 [29]. Врешті решт, думки стосовно селену та його ролі в лікуванні серцево-судинної патології сьогодні залишаються дискусійними та потребують подальших досліджень.

Усе це свідчить про доцільність подальшого вивчення та оцінки апопто-модуючих властивостей ЛЗ як однієї

з провідних ланок їхнього механізму захисної дії на серцево-судинну систему, що сприятиме оптимізації ФТ.

Висновки

Таким чином, наведені дані літератури показали, що захисна дія на серцево-судинну систему окремих ЛЗ певною мірою зумовлена здатністю цих препаратів гальмувати процес А кардіоміоцитів. Виразну антиапоптичну активність виявлено в комбінації антагоністів рецепторів ангіотензину II (кандесартану, цилексетилу) та антагоністів кальцію (лацидипіну) у пацієнтів з АГ. Здатність попереджати А встановлено у β -блокатора карведилолу та жиророзчинного іАПФ периндоприлу, препарати кверцетину сприяють інгібуванню процесу А кардіоміоцитів.

1. Hooke R. Micrographia. – London. – Royal Soc. – 1665. – Facsimile.
2. Vogt C. Untersuchungen uber die Entwicklungsgeschichte der Geburtshelerkroete. (Alytes obstetricians) / Vogt C // Solothurn : Jent und Gassman. – 1842. – 130 p.
3. Lockshin R. A. Programmed cell death : cytology of degeneration in the intersegmental muscles of the silkworm / R. A. Lockshin, C. M. Williams // J. Insect Physiol. – 1965. – № 11. – P. 123–133.
4. Kerr J. F. R. Apoptosis : a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics / J. F. R. Kerr, A. H. Wyllie, A. R. Currie // Brit. J. Cancer. – 1972. – № 2. – P. 239–257.
5. Механізми токсичної дії (некроз, апоптоз) хлоралканів на фракції ядерного хроматину клітин печінки / Ю. І. Губський, Є. Л. Левицький, Г. Г. Горюшко [та ін.] // Современные проблемы токсикологии. – 2008. – № 2. – С. 8–16.
6. Фильченков А. А. Апоптоз и рак / А. А. Фильченков, Р. С. Стойка. – Киев : Морион, 1999. – 184 с.
7. Губский Ю. И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз / Ю. И. Губский. – Винница : Нова Книга, 2015. – 329 с.
8. Фильченков А. А. Апоптомодулятори / А. А. Фильченков // Биомедицинская химия. – 2003. – Т. 49, № 4. – С. 333–359.
9. Ащеулова А. В. Апоптоз: сигнальні шляхи та значення при кардіометаболічній патології / А. В. Ащеулова. – Харків, 2016. – 112 с.
10. Apoptosis in the failing human heart / G. Olivetti, R. Abbi, F. Quaini [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – V. 336. – P. 1131–1141.
11. Acute myocardial infarction in humans is associated with activation of programmed myocyte cell death in the surviving portion of the heart / G. Olivetti, F. Quaini, R. Sala [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1996. – V. 28 (9). – P. 2005–2016.
12. Ferrari R. Perindopril a major contribution to the prevention and treatment of cardiovascular disease / R. Ferrari, K. Fox. – France : Wolters Kluwer Health, 2008. – P. 75.
13. Li D. Tumor necrosis factor – Enhances hypoxia-reoxygenation-mediated apoptosis in cultured human coronary artery endothelial cells: critical role of protein kinase C / D. Li, B. Yang, J. L. Mehta // Cardiovasc. Res. – 1999. – V. 42. – P. 805–813.
14. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2008. – 552 с.
15. Oxidative stress during myocardial ischaemia and heart failure / R. Ferrari, L. Agnoletti, L. Comini [et al.] // Eur. Heart J. – 1998. – Suppl B. – B. 2–11.
16. Coronary artery calcification is an independent stroke predictor in the general population / D. M. Herrmann, J. Gronewold, N. Lehmann [et al.] // Stroke. – 2013. – V. 44. – P. 1008–1013.
17. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: The Rotterdam study / S. E. EliasSmale, R. V. Proenca, M. T. Koller [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – V. 56. – P. 1407–1414.
18. Oxidative damage increases intracellular free calcium $[Ca^{2+}]$ concentration in human erythrocytes incubated with lead / M. A. Quintanar-Escorza, M. T. Gonzalez-Martinez, M. P. Intriago-Ortega, J. V. Calderon-Salinas // Toxicol. in vitro. – 2010. – V. 24. – P. 1338–1346.

19. Біохімічні механізми апоптозу: навчальний посібник / Л. І. Остапченко, Т. Б. Синельник, Т. В. Рибальченко, В. К. Рибальченко. – Київ : Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет», 2010. – С. 8–9.
20. Cardiomyocyte apoptosis and cardiac angiotensin-converting enzyme in spontaneously hypertensive rats / J. Diez, A. Panizo, M. Hernandez [et al.] // Hypertension. – 1997. – V. 30. – P. 1029–11034.
21. Apoptosis in relevant clinical situations: contribution of apoptosis in myocardial infarction / H. Yaoita, K. Ogawa, K. Maehara, Y. Maruyama // Cardiovasc. Res. – 2000. – V. 45. – P. 630–641.
22. Yue T. L. Jr. Apoptosis: a potential target for discovering novel therapies for cardiovascular diseases / T. L. Yue, E. H. Ohlstein, R. R. Ruffolo // Curr. Opin. Chem. Biol. – 1999. – V. 3. – P. 474–480.
23. Влияние кверцетина на активность очищенных 20S, 26S протеасом и протеасомную активность в изолированных кардиомиоцитах / В. Досенко, В. Нагибин, Л. Тумановская [и др.] // Биомедицинская химия. – 2006. – № 52 (2). – С. 138–145.
24. Soloviev A., Stefanov A., Parshikov A. [et al.] // Cardiovasc. Toxicol. – 2002. – V. 2. – P. 129–139.
25. Quercetin postconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats through the PI3K/Akt pathway / Y. Wang, Z. Z. Zhang, Y. Wu Y [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2013. – V. 46 (10). – P. 861–867.
26. Acute treatment with polyphenol quercetin improves postischemic recovery of isolated perfused rat hearts after global ischemia / M. Bartekova, S. Carnicka, D. Pancza [et al.] // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2010. – V. 88. – P. 465–471.
27. Venardos K. M. Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury, Antioxidant Enzyme Systems, and Selenium: A Review / K. M. Venardos, D. M. Kaye // Current Medical Chemistry. – 2016. – № 42, V. 23. – P. 1025–1032.
28. Dietary selenium intake affects cardiac susceptibility to ischaemia/reperfusion in male senescent rats / S. Tanguy, M. C. Toufektsian, S. Besse [et al.] // Age and Ageing. – 2003. – V. 32. – P. 273–278.
29. Mukherjee S. Broccoli: a unique vegetable that protects mammalian hearts through the redox cycling of the thioredoxin superfamily / S. Mukherjee, H. Gangopadhyay, D. K. Das // Journal of Agricultural Food Chemistry. – 2008. – V. 56. – P. 609–617.

Н. Г. Степанюк

Лікарські засоби як модулятори апоптозу в лікуванні серцево-судинної патології

В оглядовій статті розглянуті питання смерті кардіомиоцитів шляхом апоптозу за серцево-судинної патології та здатність певних лікарських засобів активувати або інгібувати цей процес, що може бути перспективним напрямом терапії захворювань серцево-судинної системи. Важливим питанням є встановлення прогностичного значення апоптотичного процесу – чи це одна з ранніх причин захворювання, чи він супроводжує її термінальну стадію. Уточнення стимулів та механізмів запрограмованої загибелі клітин за серцево-судинної патології може дозволити окреслити потенційні цілі для подальшого терапевтичного втручання.

Наведені дані свідчать про доцільність подальшого вивчення та оцінки апоптомодулюючих властивостей лікарських засобів як однієї з провідних ланок їхнього механізму захисної дії на серцево-судинну систему, що сприятиме оптимізації фармакотерапії.

Останніми дослідженнями було встановлено вплив деяких β-блокаторів, інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту, антагоністів рецепторів ангіотензину II та препаратів з кардіопротективними властивостями, а саме кверцетину та селену на процес апоптозу кардіомиоцитів за різноманітної серцево-судинної патології.

Ключові слова: апоптоз, фармакологічна модуляція, серцево-судинні захворювання

Н. Г. Степанюк

Лекарственные средства как модуляторы апоптоза в лечении сердечно-сосудистой патологии

В обзорной статье рассмотрены вопросы смерти кардиомиоцитов путем апоптоза при сердечно-сосудистой патологии и способность определенных лекарственных средств активировать или тормозить этот процесс, что может быть перспективным направлением терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Важным вопросом является установление прогностического значения апоптотического процесса – или это одна из ранних причин заболевания, или он сопровождает его терминальную стадию. Уточнение стимулов и механизмов запрограммированной клеточной смерти при сердечно-сосудистой патологии позволит определить потенциальные цели для дальнейшего лечения.

Приведенные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения и оценки апоптомодулирующих свойств лекарственных средств как одной из основных составляющих их механизма защитного действия на сердечно-сосудистую систему, что будет способствовать оптимизации фармакотерапии.

Исследованиями последних лет было установлено влияние некоторых β-блокаторов, ингибиторов ангиотензина II, а также препаратов с кардиопротекторными свойствами, а именно кверцетина и селена на процесс апоптоза кардиомиоцитов при различной сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: апоптоз, фармакологическая модуляция, сердечно-сосудистые заболевания

N. G. Stepanyuk

Medicinal drugs as modulators of apoptosis in the treatment of cardiovascular pathology

The review is devoted the problem of cardiomyocytes death by apoptosis at various cardiovascular pathologies and the ability of certain drugs to activate or inhibit this process, which, in our opinion, can be a promising direction in the therapy of diseases of the cardiovascular system. An important issue is the establishment of the prognostic value of the apoptotic process - or is it one of the earliest causes of the disease, or it accompanies its terminal stage. Clarification of the stimuli and mechanisms of programmed cell death in cardiovascular disease may allow us to put potential targets for further treatment. The data cited testify to the advisability of further study and evaluation of the apoptosis modulating properties of medicines as one of the main mechanisms of their protective action on the cardiovascular system, which, in our opinion, will contribute to the optimization of pharmacotherapy.

As to the data of recent studies the role of some B-blockers, iACF, angiotensin II antagonist has been established.

Key words: apoptosis, pharmacological modulation, cardiovascular diseases

Надійшла: 18 травня 2018 р.

Контактна особа: Степанюк Наталія Георгіївна, доктор медичних наук, кафедра клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, буд. 69, вул. Пекарська, м. Львів. Тел.: + 38 0 67 737 75 84. Електронна пошта: natali.stepanuyk@gmail.com