

Дудка П.Ф.,  
Йорданова Н.Х.

## ЕНЕРГЕТИЧНИЙ МЕТАБОЛІЗМ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРВІТИНУ ПРИ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА З СИСТОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м.Київ)

**Резюме.** З метою визначення впливу інгібтору катаболічних ферментів корвітину на енергетичний потенціал клітин міокарда обстежено 53 хворих з гострим інфарктом міокарда, який ускладнився систолічною дисфункцією лівого шлуночка ( $\text{ФВ} \leq 40\%$ ). Серед показників енергетичного обміну оцінювали жирнокислотний спектр біомембрани, рівні відновленнях та окисленіх форм піридінуклеотидів, аденилових нуклеотидів, кінцевих продуктів гликолізу – пірувату та лактату. Відмічено відновлення жирнокислотної рівноваги ліпідного комплексу біомембрани, зниження рівня малочної кислоти та відновлені форм коферментів, а також підвищення рівня аденилових нуклеотидів.

**Ключові слова:** корвітин®, гострий інфаркт міокарда.

### Вступ

Зберігання високої госпітальної летальності при гострій серцевій недостатності (ГСН) у хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) та недостатня ефективність існуючих засобів лікування визначає проблему ГСН як одну з найбільш актуальних в сучасній клінічній кардіології [9,10,11]. Згідно сучасних уявлень, систолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) відноситься до найбільш несприятливих прогностичних факторів [10,11]. Підвищення функціональної активності ЛШ є одним із важливих чинників зниження летальності та покращення якості життя хворих, які перенесли ГІМ. Відомо, що в умовах ішемії-реперфузії міокарда активується процес утворення вільних радикалів (ВР). Найпершими мішенями їх впливу стають біологічні мембрани. Порушення при цьому структур мембраних фосфоліпідів та ініціація ліполітичних ферментів сприяє гідролітичному відщепленню арахідонової кислоти (АК) з подальшим перетворенням її до кінцевих патогенних метаболітів – тромбоксану  $A_2$  ( $TxA_2$ ), простагландинів (ПГ)  $E_2$ ,  $D_2$ ,  $F_2$ ,  $I_2$ , лейкотрієнів (ЛТ)  $A_2$ ,  $B_2$ ,  $C_2$ ,  $D_2$  [12,16]. АК та продукти її метаболізму відіграють важливу роль в розвитку патологічних реакцій, зокрема агрегації тромбоцитів, тромбозу, коронароконстрикції та активації вільнорадикальних процесів у вогнищі ішемії [6,12]. Наслідком цього є посилення дестабілізаційних процесів на рівні клітинних структур, в тому числі біологічних мембрани, та зниження їх функціональної активності. Надмірна активація пероксидного окислення в ліпідних комплексах клітинних

мембрани веде до порушення жирнокислотної рівноваги в бік збільшення насыщеності ліпідного біслоя, що супроводжується зниженням мікров'язкості і порушенням функції клітинних мембрани [1,2]. Науково доведено, що в'язкість ліпідної фази мембрани та склад ліпідів визначають активність ферментативних процесів в біомембранах [3,8]. Порушення в ліпідному мікрооточенні сприяють змінам конформації білків, посиленню активності ферментів, що локалізовані в мембрах [8]. Так посилення активності L-типу кальцієвих каналів веде до збільшення виходу кальцію із саркоплазматичного ретикулума та підвищення його в цитозолі до рівня токсичного [14]. В зв'язку з цим одним із перспективних напрямків в лікуванні ГСН є стабілізація структурно-функціональної активності біологічних мембрани як джерела запасу метаболічного топлива та його транспорту, а також активація механізмів аеробного синтезу АТФ [4].

Метою цієї роботи було дослідити вплив корвітину на процеси енергозабезпечення у хворих на ГІМ, який ускладнився ГСН.

### Матеріали та методи

Обстежено 53 хворих на ГІМ віком від 38 до 70 років ( $53,7 \pm 1,7$ ), які отримували медикаментозне лікування згідно стандартів, рекомендованих Українським товариством кардіологів. 30 хворих увійшли до групи, яка крім стандартного лікування отримувала корвітин за схемою, запропонованою Пархоменком О.М. та співав. [7]. Контрольну групу склали 23 хворих, які отримували тільки стандартне лікування. До групи практично здорових



Примітка: НЖК – сумарна величина НЖК;  
ПНЖК – сумарна величина ПНЖК.

Рис.1. Жирнокислотний склад мембран еритроцитів при систолічній дисфункції ЛШ.

вих увійшли 15 осіб. Критеріями виключення з дослідження були наявність цукрового діабету, декомпенсованої патології нирок, печінки, підшлункової залози, ендокринної патології, наявність гемодинамічно значущих клапанних вад, постійної форми фібріляції передсердь, які могли б завадити адекватній інтерпретації даних ЕХОКГ-дослідження. Серед хворих в групі корвітину були виділені дві підгрупи: 16 пацієнтів з фракцією викиду (ФВ) ЛШ більше 40% сформували групу зі збереженою систолічною функцією ЛШ, 14 пацієнтів – групу хворих з систолічною дисфункцією ( $\text{ФВ} \leq 40\%$ ). Всім хворим, крім загальноклінічного обстеження, на 1<sup>й</sup> та 8<sup>й</sup> день перебування в стаціонарі проводилося дослідження жирнокислотного складу ліпідів плазми та мембрани еритроцитів газохроматографічним методом, вмісту аденоїлових нуклеотидів (АН) в еритроцитах методом високовольтного електрофорезу на папері з наступною спектрофотометрією, визначення метаболітів (лактату та пірувату) в плазмі крові ферментативним методом, а також ЕХОКГ з використанням ультразвукової системи "ALOKA SSD-1700" (Японія). Аденілатний енергетичний заряд Аткінсона (АЕЗ) розраховували за формулою:

$$\text{АЕЗ} = [0,5(\text{АДФ}) + (\text{АТФ})] / [(\text{АТФ}) + (\text{АДФ}) + (\text{АМФ})], [5].$$

Статистичну обробку даних виконували з використанням пакетів статистичних програм Microsoft Office Excel 2003 та StatSoft, Inc. (2004) STATISTICA 7.0. Достовірність розбіжностей середніх в незалежних групах оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв Манна-Уйтні та Колмогорова-Смірнова. Динаміку показників оцінювали за допомогою непараметричного критерію Уілкоксо-

на для порівняння середніх в двох залежних вибірках. Наявність зв'язку між показниками оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона та рангового коефіцієнта кореляції Спірмена.

#### Результати та їх обговорення

Наукові розробки в області молекулярної медицини свідчать, що ключовим в механізмі розвитку захворювань серця, в тому числі ГСН, є структурно-функціональні порушення на рівні біологічних мембрани. В забезпечені йх цілісності та пластичності важоме значення належить фосфоліпідам, складовими яких є жирні кислоти (ЖК). В умовах ішемії міокарда та посилення процесу деградації фосфоліпідів відзначається підвищення внутрішньоклітинної концентрації вільних ЖК, як одних із ініціаторів утворення вільних радикалів та виникнення дисфункції міокарда [Lopaschuk G., 1993; Oliver M., 1994]. Внаслідок порушення жирнокислотної рівноваги в бік зростання сумарної величини поліненасичених жирних кислот ( $\Sigma$  ПНЖК) та надмірної активації процесів вільнопардикального окислення спостерігається інтенсивне утворення кінцевих похідних арахідонової кислоти (АК) з їх негативним впливом на перфузійну спроможність міокарда [4,13].

В нашому дослідженні відзначено порушення жирнокислотного складу ліпідного комплексу мембрани еритроцитів в бік зменшення їх ненасиченості, що є свідченням активації процесу ліпопероксидациї (рис. 1).

Підтвердженням цього є зменшення на 15% рівня пальмітинової (С 16:0) ЖК, що зумовлено зниженням активності антиоксидантної системи та посиленням деградації ліпідів. Зростання на 20% рівня арахідонової (С 20:4) ЖК зумовлено посиленням її адсорб-



Примітка: АЕ3 – аденоілатний енергетичний заряд еритрона.

Рис.2. Динаміка показників енергетичного обміну у хворих на ГІМ з систолічною дисфункцією ЛШ

ції і має компенсаторний характер, спрямований на нормалізацію в'язкісної характеристики біомембрани. В той же час зниження рівня сумарної величини НЖК негативно позначається на цілісності ліпідної упаковки, що є причиною підвищення проникливості біологічних мембран та порушення трансмембраних іонних потоків. Дестабілізація жирнокислотного спектру ліпідного комплексу в цілому негативно позначається на їх структурі та функції. Посилення структурної дезорганізації на рівні внутрішньої мітохондріальної мембрани сприяє порушенню цитоплазматичного та мітохондріального пула катіонів, аніонів, пірідиннуклеотидів, аденилових нуклеотидів, що негативно позначається на механізмах енергозабезпечення. Відзначений нами жирнокислотний дисбаланс на рівні клітинних мембран, як один із чинників порушення процесу енергоутворення, підтверджується встановленням кореляційних взаємозв'язків.

Так, збільшення рівня ПНЖК та зменшення НЖК асоціювалось з систолічною дисфункцією ЛШ. Позитивний кореляційний зв'язок фракції викиду (ФВ) ЛШ виявлено з сумарною величиною НЖК ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,02$ ), негативний – з сумарною величиною ПНЖК ( $r = -0,68$ ;  $p = 0,01$ ). Відзначене суттєве зменшення рівня НЖК та збільшення рівня ПНЖК асоціювалось зі збільшенням ризику смертності.

При ішемічно-реперфузійному ушкодженні міокарда спостерігається порушення основного окислювального шляху синтезу АТФ в мітохондріях. Падіння внутрішньоклітинного  $P_{O_2}$  нижче критичного рівня є лімітующим фактором для аеробних енергопродукуючих процесів – утворення ацетил-КоА із жирних кислот, пірувата і амінокислот. На цьому етапі анаеробний гліколіз є єдино значимим джерелом утворення АТФ [8]. В умовах

ішемії міокарда одним із факторів регуляції інтенсивності гліколізу є етап перетворення гліцеральдегід-3-фосфата, який залежить від активності фермента гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази. Підвищення її супроводжується гіперпродукцією відновлених форм коферментів – NADH і NADPH.

У обстежених нами пацієнтів з ГІМ та ознаками систолічної дисфункції ЛШ ( $\Phi B \leq 40\%$ ) спостерігається пригнічення аеробного та активування анаеробного гліколізу, що проявляється зростанням кінцевого його продукту – молочної кислоти (рис.2).

Відомо, що при анаеробному гліколізі в розрахунку на одну молекулу глюкози утворюється всього лише дві молекули АТФ, тоді як при повному аеробному окисленні розпад однієї молекули глюкози призводить до утворення 36 молекул АТФ. Підтвердженням ішемічного пригнічення аеробного гліколізу є зростання дефіциту макроергічних фосфатів – АТФ, АДФ, АМФ (рис.2). Зменшення енергетичного заряду системи АТФ-АДФ-АМФ є свідченням гальмування процесів енергоутворення. Зростання відновних форм коферментів, зокрема NADH, зниження концентрації АТФ нижче «критичного» рівня ( $0,51$  мкмоль/л) та збільшення рівня лактату зумовлює розвиток внутрішньоклітинного ацидозу. Це в свою чергу пригнічує активність ферментів ініціальних ланок гліколізу, які потребують затрат АТФ. На цьому етапі ефективність енергоутворення різко знижується (рис.2). Отже, відзначене нами порушення жирнокислотної рівноваги фосфоліпідів біомембрани, зниження сумарної величини аденилових нуклеотидів та зростання відновних форм коферментів на тлі зростання рівня молочної кислоти є свідченням поглиблення мітохондріальної дисфункції та виснаження механізмів немітохондріальної енергопродукції.

Після проведеної курсової терапії інгібітором катаболічних ферментів та ліпоксигенази – корвітином, нами були виявлені позитивні зрушения з боку показників енергетичного забезпечення клітин. Було відзначено композиційну перебудову жирнокислотного складу фосфоліпідів клітинних мембрани, яка проявлялась збільшенням рівня насыщених та зменшенням ненасичених ЖК, сумарна величина яких максимально була наблизена до рівня здорових осіб (рис.3). Ці зрушения обумовлені посиленням механізмів антиоксидантного захисту та нормалізацією жирнокислотного складу ліпідного комплексу біомембрани. Нормалізація жирнокислотної рівноваги позитивно впливає на функціональну активність внутрішньої мітохондріальної мембрани, зокрема відновлення її проникливості, в тому числі для вільних ЖК, та активності ферментних систем. Виявлене нами зменшення рівня відновного коферменту – NADH, зумовлене заповільненням катаболічних та нормалізацією окислювано-відновних процесів. Відновлення жирнокислотної рівноваги позитивно позначається на активності катаболічних та анabolічних ферментів біомембрани. Свідченням цього може бути зменшення деградації фосфоліпідів, що підтверджується наближенням рівнів ключових ЖК – арахідонової (С 20:4) та пальмітинової (С 16:0) до величин здорових осіб (рис.3).

Ці зрушения обумовлені посиленням механізмів антиоксидантного захисту та нормалізацією жирнокислотного складу ліпідного комплексу біомембрани. Нормалізація жирнокислотної рівноваги позитивно впливає на функціональну активність внутрішньої мітохондріальної мембрани, зокрема відновлення її проникливості, в тому числі для вільних ЖК, та активності ферментних систем. Виявлене нами зменшення рівня відновного коферменту – NADH, зумовлене заповільненням катаболічних та нормалізацією окислювано-відновних процесів. Відновлення жирнокислотної рівноваги позитивно позначається на активності катаболічних та анabolічних ферментів біомембрани. Свідченням цього може бути зменшення деградації фосфоліпідів, що підтверджується наближенням рівнів ключових ЖК – арахідонової (С 20:4) та пальмітинової (С 16:0) до величин здорових осіб (рис.3). Отже, відзначене нами відновлення жирнокислотної рівноваги ліпід-

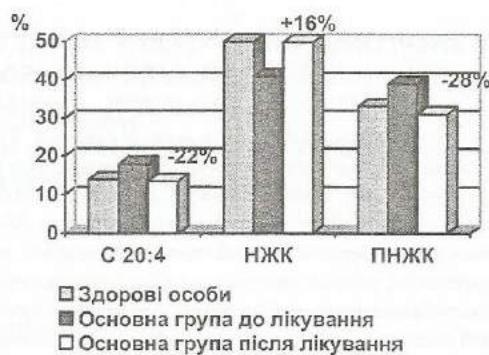


Рис. 3. Динаміка жирнокислотного складу мембрани еритроцитів.

ного комплексу клітинних мембрани позитивно впливає на швидкість переноса електронів та процеси окислювального фосфорилювання. Корвітин позитивно впливає на гліколітичні реакції (рис.2). Відзначене нами зниження рівня лактату зумовлене пригніченням анаеробного шляху енергоутворення. Це є свідченням переходу на більш ефективний шлях енергоутворення – аеробний гліколіз. Зниження рівня пірувату є результатом його мобілізації з утворенням ацетильних груп, також стимулювання реакції карбоксилювання та активації субстрату циклу трикарбонових кислот – оксалоacetату. Позитивна динаміка з боку аденоїлових нуклеотидів, зокрема зростання рівня АТФ на 22% та суми АТФ+АДФ+АРФ на 12% є підтвердженням активації процесу переносу електронів, посилення окислювального фосфорилювання та утворення молекул АТФ.

#### Висновки

- У хворих на ГІМ відзначено посилення процесу ліпопероксидациї, порушення жирнокислотної рівноваги на рівні ліпідного комплексу клітинних мембрани, що негативно позначається на їх функціональній активності та клітинному енергетичному циклі.

- Збільшення рівня молочної кислоти, відновних форм піридиннуклеотидів та зниження АТФ нижче критичної величини свідчить про пригнічення гліколітичних реакцій в клітинах міокарда.

- Корвітин сприяє відновленню жирнокислотної рівноваги ліпідного комплексу біомембрани, активізує аеробний шлях синтезу АТФ та підвищує цитоенергетичний потенціал.

**ЕНЕРГОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОРВИТИНА ПРИ СИСТОЛИЧЕСКОЙ  
ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА**

Дудка П.Ф., Йорданова Н.Х.

**Резюме.** С целью определения влияния ингибитора катаболических ферментов корвитина на энергетический потенциал клеток миокарда обследовано 53 больных с острым инфарктом миокарда, осложненным систолической дисфункцией левого желудочка ( $EF \leq 40\%$ ). Среди показателей энергетического обмена оценивали эсирнокислотный спектр биомембран, уровни восстановленных и окисленных форм пиридинуклеотидов, адениловых нуклеотидов, конечных продуктов гликолиза — пирувата и лактата. Отмечено восстановление эсирнокислотного равновесия липидного комплекса биомембран, снижение уровня молочной кислоты и восстановленных форм коферментов, а также повышение уровня адениловых нуклеотидов.

**Ключевые слова:** Корвитин®, острый инфаркт миокарда.

**ENERGY METABOLIC EFFECTS OF CORVITIN AT PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND SYSTOLIC DYSFUNCTION OF LEFT VENTRICLE**

Dudka P.F., Iordanova N.H.

**Abstract.** 53 patients with acute myocardial infarction and systolic dysfunction of left ventricle ( $EF \leq 40\%$ ) are surveyed for estimate of influence of inhibitor catabolic enzymes — corvitin on energy potential of cells of a myocardium. It is estimated fatty-acid composition of biomembranes, levels of the restored and oxidized forms of pyridine nucleotides, adenylic nucleotides, end products of glycolysis — pyruvate and lactate as indicators of energy metabolism. Restoration of fatty-acid balance of lipid composition of biomembranes, reduction in level of lactate and restored forms coenzymes, and also rise of level of adenylic nucleotides were noted.

**Key words:** Corvitin®, acute myocardial infarction.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Афонина Г.Б., Куун Л.А., Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ. — Киев, 2000. — 284с.
2. Афонина Г.Б., Коляденко В.Г., Варус В.И. и др. Радиочувствительность и мембранны лимфоцитов. — Киев, 2001. — 203с.
3. Богач П.Г., Курский М.Д., Кучеренко Н.Е., Рыбальченко В.К. Структура и функция биологических мембран. — К.: Вища школа, 1981. — 336с.
4. Дубинина Е.Е., Пустыгина А.В. Свободнорадикальные процессы при старении, нейродегенеративных заболеваниях и других патологических состояниях // Биомедицинская химия. — 2007. — Т.53, №4. — С. 351-371.
5. Ленинджер П. Биохимия. — М., 1974. — 957с.
6. Мойбенко А.А., Колчин Ю.Н., Булах В.Н., Сорочинский А.Е. Влияние лейкотриена LTC4 на коронарное сосудистое русло и сократительную функцию миокарда // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1991. - №2. — С.120-123.
7. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. — Киев «Наукова думка», 2008. — 519с.
8. Chandel N.S., McClintock D.S., Feliciano C.E. et al. // J. Biol. Chem. — 2000. - №275. — P.25130-25138.
9. Drummond G.R., Cai H., Davis M.E. et al. Transcriptional and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by hydrogenperoxide // Circ. Res. — 2000. — 86, №3. — P. 347-354.
10. Du X.Z., Edelstein D., Dimmeler S. et al. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Act site // J. Clin. Invest. — 2001. — 108, №9. — P.1341-1348.
11. Duplain H., Burcelin R., Sartori C. et al. Insulin resistance, hyperlipidemia and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase // Circulation. — 2001. — 104, №3. — P. 342-345.
12. Gryglewski R.J. Transcellular biosynthesis of eicosanoids // Pol. J. Pharmacol. — 1999. — 51, №2. — P. 113-117.
13. Higgins S., Carroll Y.Z., McCarthy S.N. Susceptibility of LDL to oxidative modification in healthy volunteers supplemented with low doses of n-3 polyunsaturated fatty acids // Brit. J. Natr. — 2001. - №85. — P. 23-31.
14. Hallag H., Stith T.W., Leaf A. Modulation of dihydropyridine-sensitive calcium channels in heart celes by fish oil fatty acids // Proc. Nat. Acad. Sci. VSA. — 1992. — №89. — P. 1760-1764.
15. Zands W.E.M. Biochemistry and physiology of eicosanoid precursors in cell membranes // Eur. Heart J. — 2001. - №22. — P. D22-D25.