

О.О. Мойбенко

Ендогенні механізми кардіопротекції як основа терапії захворювань серця

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ, Київ

Ключові слова: захворювання серця • корвітин

Власні та літературні дані свідчать про важливість та необхідність визначення відносної ролі ендогенних механізмів, які приймають участь у запрограмованій загібелі серцевих клітин, в патогенезі захворювань серця, зокрема гострого інфаркту міокарда. Знання ендогенних кардіопротекторних механізмів дозволяють шляхом їх імітування за допомогою фармакологічних засобів знаходити оптимальні підходи до терапії захворювань серця.

Серед ендогенних механізмів патогенезу при ішемії міокарда та гострої енергетичної недостатності найважливішими є порушення структури та функції клітинних мембран (сарколеми, мітохондрій, СПР), які обумовлені порушенням трансмембранного іонного транспорту та проникності мембран, перенавантаженням клітин іонами кальцію, збільшенням активності катаболічних мембранних ферментів (ФЛА₂, ЛО та ін.) з утворенням патогенних ейкозаноїдів та акумуляцією нейтрофілів, а також накопиченням вільних радикалів.

Найважливішими ендогенними кардіопротекторними системами слід вважати механізми, які зменшують навантаження на ушкоджене серце та зберігають його енергетичний потенціал: депресорні кардіогенні вазомоторні рефлексі, натрійуретичні пептиди, активацію eNOS та nNOS, відкриття АТФ-залежних калієвих (КАТФ) каналів, перешкоджаючих накопиченню Ca⁺⁺, гальмування активності катаболічних мембранних ферментів.

В наших дослідженнях, проведених на наркогизованих тваринах (собаках) в умовах дослідів без відкриття грудної клітки та моделюванні локальної ішемії міокарду, в експериментах на ізольованому, перфузованому за методом Лангендорфа серці щура та культурі неонатальних кардіоміоцитів показано, що такий важливий ендогенний протекторний механізм як відкриття при ішемії АТФ-залежних калієвих каналів попереджає активацію катаболічних ферментів (ФЛА₂, ЛО), зменшує рівень арахідонової кислоти (АК) та патогенних лейкотрієнів (LTC4 - LTD4), утворення активних форм кисню (АФК), суттєво зменшує активність iNOS та збільшує співвідношення активності eNOS/iNOS в ішемізованому серці. Аналогічні результати отримані в наших дослідях при омега-3 модифікації мембран, а також в дослідях інших авторів (Calderone P, 2004) при активації такого ендогенного кардіопротекторного механізму як натрійуретичні пептиди. Факторами, які активують ендогенні кардіопротекторні механізми є, поряд з гіпоксичним зниженням енергоресурсів міокарда, механічний стрес (розтягнення міокарда – stretch effects), що обумовлює посилення гальмівних впливів на функції серцево-судинної системи.

Слід вважати, що до раніше відомих методів корекції, які являються штучним фармакологічним відтворенням компенсаторних реакцій організму (гальмування адренергічних впливів – використання бета-адреноблокаторів, обмеження перенавантаження кардіоміоцитів кальцієм – блокування кальцієвих каналів), слід додати гальмування деградації фосфоліпідів клітинних мембран, гальмування утворення АК та її патогенних похідних, гальмування продукування вільних радикалів та порушення проникності мембран мітохондрій (утворення мітохондріальної пори), гальмування протеолізу, вибіркоче гальмування окремих ферментів системи оксиду азоту (iNOS), а також ферментів, які беруть участь в утворенні вільних радикалів кисню (прооксидантних ферментів – ЛО ЦО, ксантиноксидази та ін.).

Як свідчать наші власні та літературні дані, біофлавоноїди і зокрема кверцетин та його водорозчинна форма – корвітин, створена зусиллями проф. Н.П.Максютиної, проф. М.А. Мохорта, проф. О.О. Мойбенка та проф. О.М.Пархоменка, насправді найбільш точно відповідає уявленню про такого гальмівника метаболічних процесів в організмі.

В наших дослідях показано, що корвітин в умовах експеримента та клініки ГІМ: 1) гальмує деградацію мембранних фосфоліпідів, накопичення вільних жирних кислот в ділянці ішемії міокарда, зокрема арахідонової кислоти та її патогенних метаболітів; 2) гальмує акумуляцію нейтрофілів та прооксидантних процесів в зоні ішемії міокарда; 3) сприяє збереженню оксиду азоту (NO, eNOS) в ділянці ішемії; 4) гальмує активність протеасоми (протеолітичного фермента); 5) зменшує перенавантаження мітохондрій кальцієм та їх набухання; 6) зменшує кількість некротичних та апоптотичних клітин в культурі неонатальних кардіоміоцитів; 7) зменшує відношення зони інфаркту до зони ризику с 35,1±3,6 % в контролі до 15,1±2,25 % (p<0,01) в дослідях на собаках in vivo.

В клініці (проф. О.М.Пархоменко) використання корвітина супроводжується зменшенням зони некрозу (в середньому на 25 %) збільшенням фракції викиду та запобіганням ранньому післяінфарктному моделюванню.