

В.Ф. Сагач

Мітохондрії та порушення функціональної активності серця

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, м. Київ

Мітохондрії – клітинні структури, які споживають 98% кисню, що надходить в організм людини, і при цьому забезпечують енергією майже всі клітинні процеси – підтримання йонних градієнтів на мембранах, збудження, секрецію гормонів та нейротрансмітерів і, нарешті, скорочення скелетних м'язів, міокарда та судинних гладеньких м'язів. Надходження в мітохондрії йонів Ca^{2+} є ключовою подією в регуляції окисного фосфорилування. За останні роки сформувалась точка зору, згідно з якою ключову роль у порушенні різних клітинних функцій та в апоптотичній загибелі клітин відіграє підвищення проникності мітохондріальних мембран, що зумовлено відкриттям у внутрішній мітохондріальній мембрані мультибілкового мегаканалу, який називають мітохондріальною порогою (mitochondrial permeability transition pore). Порушення відбувається при дії на білки, що входять до її складу, внутрішньомітохондріального кальцію, вільних радикалів кисню та азоту. Відкриття пори призводить до падіння мембранного потенціалу мітохондрій і, як наслідок, до суттєвого зниження продукції АТФ. Потужним індуктором мітохондріальної пори є ішемія-реперфузія тканин. В експериментах на ізольованому серці тварин показано, що відкриття пори призводить до значного пригнічення скоротливої активності міокарда, вираженої констрикції в'язових судин, суттєвого підвищення потреби кисню для роботи міокарда та значних порушень ритму скорочень серця. Такий же ефект на функцію серця мали роз'єднувачі окислення та фосфорилування, в той час як інгібітори відкриття пори попереджали згадані порушення функції серця. Показано, що відкриття пори та вказані порушення функції серця супроводжуються виходом у розчин, що відтікає від серця, суміші продуктів обміну аденіннуклеотидів, що отримала назву „мітохондріальний фактор”. Він досить легко визначається в розчині, що відтікає від серця, в крові тварин та людей. Показано, що його рівень, який визначається спектрофотометрично, тісно корелює зі ступенем порушення функції серця, відомими маркерами пошкодження тканин міокарда, і може, в свою чергу, бути хорошим та легко визначеним маркером пошкодження серця в клініці.

Наводяться дані про роль мітохондріальної NO-синтази та оксиду азоту у відкриванні мітохондріальної пори. В дослідках на ізольованих мітохондріях нами було встановлено, що мітохондрії серця старих тварин, у яких суттєво знижений рівень синтезу азоту, мають підвищену чутливість до дії природних індукторів (йони Ca^{2+}) мітохондріальної пори та хімічних окислювачів. Цьому, як показано, сприяла також посилена експресія та синтез проапоптотичного білка Вах у тканинах міокарда. Значно зростала кількість утворення в мітохондріях вільних радикалів у старих тварин, що сприяло підвищенню чутливості пори до індукторів відкриття. Нами встановлено, що вміст супероксидного радикалу в мітохондріях серця старих щурів майже втричі, а продукту дисмутації супероксиду – пероксиду водню – майже вдвічі перевищує такий у мітохондріях серця дорослих тварин. А вміст одного з проміжних продуктів перекисного окислення ліпідів – дієнових кон'юганів – підвищується в мітохондріях серця старих тварин у 10 разів порівняно з дорослими.

Відповідно до вказаних змін встановлено, що порушення функціонального стану серця під дією ішемії-реперфузії при старінні та підвищеній чутливості пори до індукторів її відкриття мають більш виражений, ніж у дорослих, характер і можуть попереджуватись інгібіторами пори та гіпоксичним пре- і пост кондиціонуванням. Виражену протекторну дію мало також пригнічення відкриття мітохондріальної пори шляхом введення коензиму Q10, яке зменшувало ступінь реперфузійних порушень серця, підвищувало ефективність використання кисню, а на ізольованих мітохондріях з серця щурів суттєво зменшувало кальцій- та фенілarsiноксид-індуковані відкриття мітохондріальної пори. Аналогічна дія на серце та ізольовані мітохондрії спостерігалась при активації *in vivo* біосинтезу коензиму Q10 шляхом введення попередників його біосинтезу: параамінобензойної кислоти та метіоніну. Зазначені втручання, що призводять до підвищення синтезу коензиму Q10, можуть бути використані для корекції мітохондріальної дисфункції та попередження порушень функціонального стану серцево-судинної системи.