

ПРО ДЕЯКІ ЗАГАЛЬНІ РИСИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ СИСТЕМІ

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України

Одним із найважливіших досягнень останніх років у галузі теоретичної медицини є розкриття закономірностей розвитку патологічних процесів, які зумовлені певною послідовністю включення ендогенних механізмів на основі генетичної програми. Яскравим прикладом цього є розвиток апоптозу — програмованої загибелі клітин. Останніми роками з'явилися дані про можливість розвитку за певною програмою також інших видів загибелі клітин, наприклад, при некрозі (Proskurjakov S. V. et al, 2003). У цьому повідомленні розвиваються два основні положення.

По-перше, обґрунтовується роль ендогенних біорегуляторів у розвитку патологічних процесів у серцево-судинній системі.

По-друге, висувається гіпотеза про те, що активація ендогенних (патогенних і компенсаторних) механізмів при патології серцево-судинної системи відбувається не хаотично, а за певною, імовірно генетично обумовленою, програмою, знання якої, в свою чергу, визначає можливості та ефективність терапевтичних заходів.

Представлені дані про зміни процесів деградації фосфоліпідів мембран та утворення метаболітів арахідонової кислоти (лейкотрієнів і простаноїдів), зміни в системі оксиду азоту, а також вільнорадикальних процесах при гострій ішемії та реперфузії міокарда, імунному (цитотоксичному та анафілактичному) ураженні серця в гострих експеримен-

тах на собаках та аліментарному атеросклерозі в хронічних експериментах на кроликах. Показано, що при гострій ішемії та реперфузії міокарда, обмеженому імунному ушкодженні серця чи при атеросклерозі відбувається активація процесів деградації фосфоліпідів клітинних мембран з накопиченням у вогнищі ураження серця і коронарній крові поліненасичених жирних кислот (PUFA). Так, в ішемізованому міокарді кількість PUFA перевищує їх кількість в інтактній зоні міокарда втричі ($\approx 3,4 \pm \text{nmol/mg}$ білка проти $1,2 \pm \text{nmol/mg}$ білка). При цьому встановлено, що подальший процес — активація метаболізму арахідонової кислоти як при гострій ішемії та реперфузії міокарда, так і при імунному ураженні серця відбувається переважно ліпоксигеназним шляхом (кількість лейкотрієнів у коронарній крові LTC₄ – LTE₄ багаторазово зростала. Зокрема при ішемії та реперфузії з $(0,63 \pm 0,14)$ у контролі до $(2,38 \pm 0,55)$ нг/мл ($P < 0,05$), тимчасом як активність метаболізму арахідонової кислоти циклооксигеназним шляхом суттєво не змінювалась або навіть зменшувалась). Аналогічні зрушення були наявні при аліментарному атерогенезі, коли спостерігалось зростання у крові у 5 разів LTC₄ – LTE₄ порівняно з контролем з $0,28 \pm 0,004$ до $1,23 \pm 0,1$ нг/мл, ($P < 0,05$), тимчасом як рівень простацикліну помітно зменшувався. Роль активації ліпоксигеназним шляхом як фактора патогенезу особливо чітко виявлялася

при імуногенних ураженнях міокарда, коли специфічне гальмування ліпоксигеназного шляху з допомогою суїцидного блокатора ліпоксигеназ лінолеїл гідроксамової кислоти (3–5 мг/кг) попереджувало коронарноконстрикцію і морфологічні ураження міокарда лівого шлуночка (порушення структури мембран, контрактири, ушкодження мітохондрій і т. ін.). Тимчасом блокада циклооксигенази з допомогою індометацину (5–10 мг/кг) різко підсилювала функціональні та структурні порушення у серці.

Аналогічним чином гальмування ліпоксигеназ при атерогенезі суттєво зменшувало площу ліпідних бляшок ($15,4 \pm 1,1$ %) від площі аорти у контролі та ($6,1 \pm 0,4$ %) після блокади ЛО ($P < 0,001$).

Протилежно спрямовані зміни активності ферментів спостерігалися і в системі продукції NO. Загальна активність NOS і кількість NO в зоні ішемії та реперфузії міокарда в ранні терміни — 3–5 год зменшувалися, тимчасом як активність альтернативного шляху метаболізму L-аргініну — аргінази і кількість сечовини зростала відповідно у 5,9 та 7,6 разу порівняно з контролем. Слід зазначити, що існує певна закономірність у реакціях конститутивних та індуктибельної ізоформ на ішемію-реперфузію міокарда. Якщо активність eNOS в зоні ішемії зменшується, то активність iNOS значно зростає у ранні терміни ішемії міокарда.

За останні роки отримано дані про можливість подібних змін активності в системі ок-

сиду азоту при різних видах артеріальної гіпертензії (S. Rodrigues et al., 2000, В. Ф. Сагач і співавт., 2000), а також при реперфузійних ураженнях печінки (Langer et al., 1995).

Відомо, що активація ліпоксигеназного шляху супроводжується утворенням вільних радикалів, причому вірогідно в більшій мірі, ніж при активації циклоксигеназного шляху. В наших дослідженнях при обмеженій патології серця, особливо при ішемії-реперфузії міокарда спостерігалось різке підсилення прооксидантних процесів (кількість дієнових кон'югат, показники хемілюмінесценції та рівень мієлопероксидази зростали).

Таким чином, у ранній стадії ураження серцево-судинної системи різного генезу можна простежити певний тип реакції організму, який полягає: 1) в активації процесів деградації фосфоліпідів і переважно активації ліпоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти; 2) у гальмуванні активності конститутивної NOS та зростанні активності індукцибельної NOS та аргінази; 3) в активації прооксидантних процесів.

Використовуючи скринінг, нам вдалося розробити препа-

рат, якому властива нейтралізуюча дія на ці патогенні механізми. Це перша в світі водорозчинна форма інгібітора ліпоксигенази і антиоксиданта біофлавоноїду кверцетину — корвітин, придатна для клінічного застосування. Цьому препарату властива здатність активізувати утворення оксиду азоту. Проведені нами експериментальні та клінічні дослідження корвітину показали, що його внутрішньовенне введення: а) пригнічує активність ліпоксигенази; б) різко зменшує прооксидантні процеси в організмі; в) підсилює активність NOS та утворення NO і гальмує активність аргінази. Близький за характером протекторний ефект має фосфокреатин (неотон).

Застосування корвітину при гострому інфаркті міокарда в експерименті та клініці сприяло зменшенню площі некрозу, порідшанню порушень ритму, попередженню післяінфарктної недостатності в діяльності серця.

Висновок

Концепція про суттєву роль ендогенних біорегуляторів у розвитку патологічних процесів у серцево-судинній системі та уявлення про послі-

довність їх включення, мабуть, за певною визначеною програмою, дозволяє виділити як загальні, так і, переважно, специфічні риси патогенезу порушень діяльності серця і розробити нові методи корекції, спрямовані не лише на першопричину їх виникнення, але й, в першу чергу, на нейтралізацію активності вторинних ендогенних механізмів розвитку патологічних процесів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Порушення* ендотелій-залежних судинних реакцій, аргіназного та NO-синтазного шляхів обміну L-аргініну при артеріальній гіпертензії / В. Ф. Сагач, О. В. Базилук, А. В. Коцюруба, О. М. Буханевич // *Фізіол. журн.* — 2000. — Т. 46, № 3. — С. 3-13.
2. *Arginase release following liver reperfusion. Evidence of hemodynamic action of arginase infusion* / F. Langer, E. Roth, R. Steininger et al. // *Transplantation.* — 1995. — Vol. 59, N 11. — P. 1542-1549.
3. *Proskuryakov S., Konoplyannikov A, Gabai V. Necrosis: a specific form of programmed cell death?* // *Exp. Cell Res.* — 2003. — Vol. 283, N 1. — P. 1-16.
4. *Rodrigues S., Richert L., Berthelot A. Increased arginase activity in aorta of mineralocorticoid-salt rats* // *Clin. Exp. Hypertens.* — 2000. — Vol. 22, N 1. — P. 75-85.

УДК 616.1-091/-092

ПРО ДЕЯКІ ЗАГАЛЬНІ РИСИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ СИСТЕМІ
О. О. Мойбенко

Обговорюються результати експериментальних і клінічних досліджень препарату корвітину. Констатовано, що дана сполука справляє протекторний ефект при гострому інфаркті міокарда, який проявляється пригніченням процесів перекисного окислення ліпідів, зниженням темпів некротичних процесів у міокарді та нормалізацією серцевого ритму.

Ключові слова: корвітин, гострий інфаркт міокарда, перекисне окислення ліпідів.

UDC 616.1-091/-092

ABOUT SOME GENERAL TRAITS OF THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL PROCESSES IN CARDIAC-VASCULAR SYSTEM

О. О. Moibenko

It is discussed the results of experimental and clinical investigations of preparation Corvitin. It is established that the given compound renders the protective effect by acute myocardial infarction, which manifests itself in the inhibition of the processes of lipid peroxide oxidation, decreasing of the rate of necrotic processes in myocardium and normalization of cardiac rhythm.

Key words: corvitin, acute myocardial infarction, lipid peroxide oxidation.