

# Системные и молекулярно-генетические механизмы кардиопротекции

**А.А. Мойбенко**

*Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев*

Огромное число людей в Украине погибает от сердечно-сосудистых заболеваний и составляет более 60 % от общей структуры смертности. Это обуславливает насущную необходимость интенсификации исследований в этом направлении с акцентом на разработку патогенетически обоснованных и высокоэффективных методов профилактики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых основное внимание исследователей привлекают атеросклероз, острый инфаркт миокарда, патологическая гипертрофия и недостаточность сердца. Тот факт, что, как правило, наблюдается сочетание этих патологических процессов, даёт возможность рассчитывать на существование определённой общности патогенетических механизмов этих заболеваний и, соответственно, на возможность разработки однотипных или, по крайней мере близких по характеру методических подходов к терапии этих состояний.

Исследования патофизиологов Института физиологии им. А.А. Богомольца НАНУ в последние 30 лет направлены на решение этих сложных задач.

Одним из наиболее важных достижений последних лет в области теоретической медицины является выяснение ряда закономерностей развития патологических процессов, обусловленных определённой последовательностью включения эндогенных механизмов на основе генетической программы. Это стало возможным благодаря интенсивному развитию молекулярно-генетических, а в последние годы – нанотехнологий и накоплению большого

фактического материала об эндогенных генетических, молекулярных аспектах регуляции функций организма и её нарушений. Не удивительно, что этот огромный фактический материал требует определённой упорядоченности, что предпринимается в последние годы (Г.Н. Крыжановский, J.F. Kerr et al. 1972, С.Е. Murry et al. 1986, Z.A. Zao et al. 2003, N. Festiens et al. 2006 и др.). Важное значение в этом отношении имеет проект «физиом», который считается одним из наиболее перспективных направлений в физиологии 21-го столетия (D. Noble et al. 2009). Не претендуя на позицию первооткрывателя и понимая свои ограниченные возможности, тем не менее, нам хотелось бы изложить свои соображения по проблеме эндогенеза в физиологических и патологических процессах. Условно можно разделить эндогенные механизмы на эндогенные факторы патогенеза (эндопатогенез) и эндогенные факторы защиты (эндопротекция).

Первое, что хотелось бы подчеркнуть, это то, что патологические влияния являются лишь пусковым фактором, который активизирует эндогенные, присущие самому организму регуляторные механизмы, резко усиливает и пролонгирует их действие, что в конечном итоге приводит к патологии, или, по Г.Н. Крыжановскому (2002): «Повреждение играет роль причины и триггерного механизма развития патологического процесса, который осуществляется собственными, вторично возникающими, присущим самим изменённым структурам эндогенным механизмам». Другими словами, в организме существуют собственные

эндогенные механизмы, которые приводят к заболеванию и смерти.

Второе – это представления о «функциональной структурированности» в программировании эндогенного патологического процесса и эндогенной протекции. В качестве наиболее ярких примеров – механизмы апоптотической и аутофагической гибели клетки, механизмы защиты сердца при ишемии путём открытия АТФ-зависимых калиевых каналов (Noma, 1983, Струтинский, 2005, 2010 и др.).

Третья особенность вытекает из второй. Обусловленность развития, запрограммированность предполагает генетическую составляющую. Рядом исследователей, в том числе и в нашем отделе, показано, что полиморфизм гена, который кодирует функцию эндотелиальной NO-синтазы, в украинской популяции встречается значительно чаще у больных с острым коронарным синдромом, чем у других людей региона (В.Е. Досенко, 2006), что совпадает с данными про распространённость этой патологии в мире. Более того, показана зависимость между наличием такого рода полиморфизмов гена eNOS и активностью фермента eNOS – образованием NO и течением заболевания. Это одно из немногих прямых доказательств патогенетической связи между генетическими и функциональными нарушениями.

Четвертое, с нашей точки зрения, основная роль в реализации этих эндогенных молекулярно-генетических факторов принадлежит белкам-ферментам. Изменения экспрессии генов, которые кодируют эти белки-ферменты, изменения их активности и являются эфферентными звеньями процессов эндопатогенеза и эндопротекции.

Анализ эндогенных факторов патогенеза и протекции свидетельствует, с нашей точки зрения, что развитие патологических процессов в большей части случаев обусловлено активацией ферментов и вообще активационными процессами в организме,

тогда как эндопротекция, напротив, обусловлена тормозными по своей направленности факторами, или можно сформулировать иначе: развитие патологического процесса связано в большей мере с утратой тормозного контроля над активностью белков-ферментов, что требует восстановления этого контроля.

Хотелось бы подчеркнуть, что этот путь уже довольно давно используется в клинической практике (блокада адренергических рецепторов, блокада кальциевых каналов, ингибирование АПФ, фармакологическое открытие АТФ-зависимых калиевых каналов, применение статинов и т.д.). Естественно, что эта концепция о роли тормозных кардиопротекторных механизмов не может быть распространена на патологические процессы, характеризующиеся крайней степенью нарушения функций (шок, коллапс, остановка дыхания и т.д.).

В настоящей лекции будут рассмотрены основные, с нашей точки зрения, доказательства выдвинутых положений, полученные на моделях острого инфаркта миокарда, моделируемого в условиях опытов, максимально приближённым к физиологическим, на собаках и крысах, экспериментального холестерина атеросклероза (кролики) и патологической гипертрофии адренергического происхождения (крысы).

Полученные нами данные функциональных, биохимических и генетических исследований свидетельствуют о важнейшей роли в развитии упомянутых патологических состояний таких ферментных систем, как фосфолипаза А<sub>2</sub> – липоксигеназы и система протеасомального протеолиза.

Нами показано, что острый инфаркт миокарда сопровождается активацией системы фосфолипазы А<sub>2</sub>: арахидоновая кислота, активация липоксигеназ, усиление образования лейкотриенов, в частности пептид лейкотриенов (LTC<sub>4</sub>), что приводит

к коронаростенозу, нарушению ритма, мощному хемоаттрактантному эффекту для нейтрофилов и активацией свободнорадикальных процессов. Это весьма мощный эндогенный механизм нарушения деятельности сердца. В наших исследованиях (А.О. Лисовой, 2009) показано, что специфическое заглушение гена 5-липоксигеназы (ALOX-5) с помощью микроРНК резко изменяет течение патологического процесса, приводя к значительному уменьшению образования лейкотриена C<sub>4</sub> и четырёхкратному уменьшению зоны некротического повреждения миокарда при окклюзии коронарного сосуда у крыс. Аналогичные результаты получены в экспериментах на культуре изолированных неонатальных кардиомиоцитов, когда с помощью соответствующих микроРНК удалось уменьшить количество некротических клеток при аноксии–реоксигенации вдвое. Таким образом, нами впервые доказано, что эндогенный, запрограммированный путь активации определённого фермента (5-липоксигеназы) является одним из важнейших в патогенезе поражений сердца при остром инфаркте миокарда, и, напротив, торможение активности определённого фермента является весьма эффективным путём кардиопротекции.

Следует полагать, что образование тормозных по своей природе микро-РНК этого эндогенного тормозного механизма будет обуславливать в определённой степени характер развития ишемической патологии у того или иного организма. Вероятно, что этот механизм может иметь существенное значение и при атеросклеротическом процессе. Во всяком случае, по данным M. Mehraian et al (2002) нокаут гена 5-липоксигеназы эффективно блокирует развитие экспериментального атеросклероза.

Следует подчеркнуть, что и такие реакции при ишемии–реперфузии и инфаркте миокарда, как кардиогенные депрессорные рефлексы, индукция синтеза и

высвобождения из сердца натрийуретических гормонов (ANP, BNP, CNP) приводят к вазодилатации, уменьшению объёма циркулирующей крови, продукции эндотелина-1, ренина, торможению функции кальциевых каналов L-типа и открытию АТФ-зависимых калиевых каналов и являются комплексом кардиопротекторных механизмов тормозного характера.

В этой связи следует отметить, что нами был разработан метод терапии острого инфаркта миокарда путём использования препаратов ингибиторов ферментов. По данным E. jr Middleton et al. (2000), биофлавоноид кверцетин является в той или иной степени ингибитором практически всех ферментов и, что особенно важно с точки зрения разрабатываемой нами концепции, весьма эффективным ингибитором фосфолипазы А<sub>2</sub> и липоксигеназы, а также антиоксидантом. Нами разработан и запущен в производство на Борщаговском химико-фармацевтическом заводе (г. Киев) первый в мировой практике водорастворимый ингибитор липоксигеназы корвитин, действующим началом которого является биофлавоноид кверцетин. Препарат оказался весьма эффективным кардиопротектором как в эксперименте, так и в клинике острого инфаркта миокарда. Корвитин внедрён в целый ряд клиник в Украине (А.Н. Пархоменко, 2008). Недавние наши исследования (В.Л. Гурьянова, 2010) показали, что корвитин оказывает интенсивный эффект на экспрессию мРНК мозгового натрий-уретического пептида – эффективного кардиопротектора тормозного действия, уровень мРНК ВРРВ увеличивается более, чем в 10 раз в миокарде крыс.

Весьма интересными оказались данные и о роли протеасомного протеолиза. При экспериментальном холестериневом атеросклерозе наблюдается значительное увеличение всех трёх активностей протеасомы как в клетках крови, так и тканях аорты и сердца (Д.А. Пашевин, 2009). Ингиби-

рование протеасомной активности с помощью корвитина значительно уменьшало активность протеасомного протеолиза и в то же время степень атеросклеротического поражения аорты. Эти данные свидетельствуют о возможности терапии атеросклероза в клинической практике с помощью ингибирования протеасомы.

Протеасомный протеолиз играет существенную роль и при развитии гипертрофии миокарда и ремоделировании сердца. Наряду с такими активационными процессами, как увеличение экспрессии генов эмбрионального развития  $\alpha$ -актина,  $\beta$ -миозина, активация роста фибробластов, орнитиндекарбоксилазы, РНК-полимеразы, 20S-протеасомы приводит к деградации IKB – ингибитора транскрипторного фактора NF- $\kappa$ B, транслокации последнего в ядро клетки и инициации транскрипторной программы, вызывающей развитие гипертрофии миокарда (W.E. Stanfield et al., 2008). Кроме того, при торможении активности протеасомы повышается уровень кардиоспецифических микроРНК, особенно miP-1, способствующей торможению процессов гипертрофии, а также увеличивается суммарная активность системы натрийуретических пептидов и, следовательно, кардиопротекторного потенциала. Таким образом, активация фермента протеасомы способствует, а её торможение препятствует развитию гипертрофии миокарда.

Как показали наши исследования, корвитин, ингибируя протеасому, препятствует

развитию фибротических изменений миокарда и ремоделированию сердца различного генеза (М.А. Кузьменко, 2010).

Таким образом, молекулярно-генетические механизмы играют решающую роль как в патогенезе заболеваний сердца (эндопатогенез), так и в компенсации его нарушенных функций (эндопротекция). В развитии патологических процессов в сердечно-сосудистой системе важнейшее значение имеет активация катаболических ферментов (фосфолипаз, липоксигеназ, протеасомы), нарушающих структуру и функцию клеточных мембран и ведущих к накоплению патогенных цитокинов и эйкозаноидов, проапоптотическим реакциям.

Эти патогенные механизмы могут быть существенным образом нейтрализованы эндогенными механизмами кардио- и васкулопротекции, в основном за счёт торможения эффекторных механизмов на генетическом, белковом, клеточном и системном уровнях.

Эффективность кардиопротекторных препаратов, по-видимому, определяется степенью соответствия их эффектов таковым эндогенных механизмов защиты сердца.

Разработанные нами новые кардиопротекторы корвитин и флокалин (новый открыватель АТФ-зависимых калиевых каналов) удовлетворяют этим требованиям, что подтверждается высокой эффективностью некоторых из них в клинике острого инфаркта миокарда.