

ВОЗМОЖНОСТИ ТРАДИЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ В КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ ВТОРИЧНОЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, РАЗВИВШЕЙСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

К.Г. Куликов

Кафедра клинической функциональной диагностики ФПДО Московского Государственного Медико-Стоматологического Университета (г. Москва)

Резюме

В обзоре обсуждаются особенности патогенеза острого коронарного синдрома (ОКС), приводящие к развитию вторичной митохондриальной дисфункции. Подробно рассматриваются методы лабораторной диагностики митохондриальной дисфункции, а также возможности медикаментозного воздействия препаратами традиционной медицины у больных, перенесших ОКС.

В последние десятилетия во всем мире большое внимание уделяется механизмам развития и принципам лечения острого коронарного синдрома (ОКС).

Острый коронарный синдром - любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ОИМ) или нестабильную стенокардию (НС). Включает в себя ОИМ, инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST, ИМ, диагностированный по изменениям ферментов, по биомаркерам, по поздним ЭКГ-признакам, и НС. Термин появился в связи с необходимостью выбирать лечебную тактику до окончательного диагноза перечисленных состояний. Используется для обозначения больных при первом контакте с ними и подразумевает необходимость лечения (ведения) как больных с ИМ или НС [1].

Несмотря на очевидный прогресс современной медицины в понимании процессов патогенеза ОКС, некоторые его аспекты, с нашей точки зрения, нуждаются в дополнении с точки зрения метаболических процессов, происходящих в митохондриях пораженных кардиомиоцитов. При этом необходимо отметить, что

в течение нескольких последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление, ставящее своей целью теоретический и прикладной анализ обменных процессов различных уровней, как основу или фон для многих болезней. Особенно активно формируются представления о роли нарушений клеточного метаболизма при сердечно-сосудистой патологии. Метаболизм, как на уровне целостного организма, так и на уровне органов и тканей, представляет собой многообразный комплекс процессов, сложнейшим образом организованных и обеспечивающих жизнедеятельность живой материи. Ключевым звеном этого комплекса является митохондрия – органелла общего назначения, выполняющая жизненно важные для каждой клетки функции. С учетом этого становится ясно, что нарушения клеточного метаболизма, в основе которых лежит митохондриальная недостаточность, ведут к широкому спектру клинических проявлений. Эти проявления зависят от степени вовлеченности в патологический процесс различных органов и тканей в том числе сердечно-сосудистой системы – от умеренной (функциональные заболевания) до выраженных органических поражений коронарного русла и миокарда (ишемическая кардиопатия) [2, 3].

Основная роль митохондрий – обеспечение клеток энергией. Образование энергии происходит за счет молекул АТФ в биохимических циклах клеточного дыхания. Степень выраженности патологического процесса в том или ином органе связана со степенью зависимости его тканевых элементов от аэробного дыхания. Основными биохимическими процессами,

происходящими в митохондриях, являются: цикл трикарбоновых кислот, окисление жирных кислот, карнитиновый цикл, транспорт электронов в дыхательной цепи и окислительное фосфорилирование [4].

Митохондриальная дисфункция – это типовой патологический процесс, который возникает при различной патологии, вызванной различными патогенными факторами. Она не имеет этиологической и нозологической специфики и является частным понятием по отношению к какой-либо конкретной болезни, включаясь в нее в качестве одного из ее элементов и механизмов. В настоящий момент принято выделять два вида митохондриальной дисфункции: первичную, как следствие врожденного генетического дефекта, и вторичную, возникающую при различных приобретенных заболеваниях [2, 3].

Исходя из вышеизложенного, сложный механизм развития ОКС необходимо рассматривать с учетом развития гипоксии миокарда и, как следствие, митохондриальной дисфункции.

По своей сущности все проявления ОКС обусловлены нарушением баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой [6]. Превалирование потребности в кислороде ведет к его недостатку в миокарде, т.е. к миокардиальной гипоксии. Это прежде всего отражается на метаболизме в кардиомиоцитах в виде нарушения функционирования энерговырабатывающих органелл клетки-митохондрий. В условиях недостатка кислорода происходит резкое замедление работы наиболее эффективного с энергетической точки зрения аэробного пути окисления глюкозы, основную роль в котором играет цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) и пируват-дегидрогеназная реакция, играющая ключевую роль в сопряжении гликолиза и ЦТК. Оба этих биохимических каскада происходят в матриксе митохондрий и в результате образуются субстраты, окисляющиеся в дыхательной цепи митохондрий, локализованной во внутренней митохондриальной мембране и непосредственно отвечающей за синтез аденозинтрифосфата – основного источника энергии для всех процессов, протекающих в клетке [7].

В результате торможения аэробного окисления глюкозы происходит вынужденная

перестройка энергообразования на анаэробный механизм: активируется гликолитическое расщепление глюкозы.

Анаэробный гликолиз – сложный ферментативный процесс распада глюкозы, протекающий без потребления кислорода, конечным продуктом которого является молочная кислота. В процессе гликолиза образуется аденозинтрифосфорная кислота (АТФ).

Основная роль в процессе гликолиза принадлежит нескольким ферментам. В их число входят лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и альфа-глицерофосфатдегидрогеназа (α -ГФДГ) [7, 6].

ЛДГ действует на последнем этапе гликолиза, происходящем в анаэробных условиях и сопровождающимся восстановлением лактата из пирувата. Большая часть фермента, не прочно связанная с клеточными структурами, встречается в цитоплазматическом матриксе, меньшая его часть прочно прикреплена к мембранам митохондрий [4, 9, 10, 11].

В условиях гипоксии и угнетения работы цикла трикарбоновых кислот не происходит превращение пировиноградной кислоты (ПВК) в ацетил-СоА в пируват-дегидрогеназной реакции (ПДР) и весь накопившийся пируват под действием ЛДГ превращается в лактат. Таким образом, в условиях гипоксии происходит накопление молочной кислоты и развитие внутриклеточного ацидоза.

α -ГФДГ обеспечивает челночный механизм между гликолизом и циклом Кребса. Сущность этого механизма состоит в переносе восстановительных эквивалентов из цитозоля в митохондрию [9]. Торможение аэробного окисления глюкозы ведет к разобщению гликолиза и цикла трикарбоновых кислот за счет торможения пируватдегидрогеназной реакции. В результате в ЦТК перестает поступать ключевой субстрат-ацетилСоА. Функцию основного поставщика берет на себя бета-окисление свободных жирных кислот (СЖК) [7].

СЖК не могут подвергаться никаким биохимическим превращениям, в том числе окислению, пока не будут активированы. Активация жирной кислоты протекает на наружной поверхности мембраны митохондрий при участии АТФ, коэнзима А и ионов Mg^{2+} . Реакция катализируется ферментом ацил-КоА-синтетазой [5]. Переносчиком активированных жирных кислот с длинной цепью через внут-

ренную митохондриальную мембрану служит карнитин. Реакция протекает при участии специфического цитоплазматического фермента карнитин-ацилтрансферазы [7]. Процесс окисления жирных кислот в митохондриях клетки включает несколько последовательных ферментативных реакций, в результате которых происходит последовательное отщепление молекул ацетил-СоА с последующим окислением их в цикле Кребса с образованием АТФ [11]. Одним из ключевых ферментов этого ферментативного каскада является длинноцепочечная 3-кетонацил-КоА-тиолаза (3-КАТ) [5]. Как уже указывалось, такой путь образования АТФ требует больших затрат кислорода и в условиях ишемии оказывается метаболически невыгодным. Кроме того, избыток СЖК и ацетил-КоА ингибирует ПДР и приводит к дальнейшему разобщению процессов гликолиза, окислительного декарбоксилирования и ЦТК. Накопление СЖК в цитоплазме оказывает повреждающее действие на клеточные мембраны, в том числе и на мембранные структуры митохондрий, нарушая их функцию [12].

Торможение окислительного фосфорилирования во внутренней мембране митохондрий в условиях ишемии и его разобщение, как следствие «кальциевого парадокса», ведет к снижению активности ключевого фермента энергетического обмена – сукцинатдегидрогеназы.

Вышеописанные механизмы приводят сначала к электрофизиологическим нарушениям, к диастолической, а затем и к систолической дисфункции миокарда и лишь потом к возникновению болей в грудной клетке. Данная последовательность изменений получила название «ишемического каскада» [13]. Очевидно, что ангинозный приступ представляет собой его конечный этап, по сути «верхушку айсберга», в основании которого лежат возникшие из-за нарушений перфузии изменения метаболизма миокарда [5] и, прежде всего митохондриальная дисфункция, носящая в данном случае вторичный, приобретенный характер.

В свете вышеизложенного встает закономерный вопрос о методах диагностики митохондриальной дисфункции у больных ОКС и степени ее выраженности.

В настоящее время нет четких дифференциально-диагностических критериев мито-

хондриальной дисфункции из-за отсутствия значительной разницы в величине биохимических показателей метаболизма при различной патологии. Определение концентрации лактата и пирувата, а также их соотношения в периферической крови, исследование органических кислот мочи, определение содержания жирных кислот и продуктов перекисного окисления в крови может использоваться только в качестве ориентировочных критериев, что неприемлемо при ОКС. Существенную помощь может оказать биохимическое определение уровней карнитина в крови и митохондриальных ферментов в различных тканях, хотя последние исследования из-за дороговизны редко проводятся в нашей стране [3].

Достаточно однородная скелетная мышечная ткань является идеальной моделью для морфологической диагностики наследственных митохондриальных болезней. Однако морфологический метод практически не применим у больных ОКС [2, 3].

Сравнительная простота и малая травматичность взятия и обработки крови объясняет интерес к цитохимическому анализу активности митохондрий в клетках периферической крови для диагностики митохондриальных нарушений. Относительно недавно была выявлена достоверная корреляция цитохимических показателей активности митохондриальных ферментов и показателей метаболической дисфункции в скелетной мышце. Таким образом, у многих больных с митохондриальной недостаточностью диагностическая биопсия может быть заменена цитохимическим анализом форменных элементов (в первую очередь, лимфоцитов). В настоящее время разработаны доступные методики определения активности СДГ, ЛДГ и ГФДГ [3].

Изменения метаболизма кардиомиоцитов при ишемии могут рассматриваться как точка приложения медикаментозного воздействия, в частности с помощью препаратов, способных прямо воздействовать на процессы, протекающие в митохондриях [5].

К настоящему моменту создан целый ряд ангиопротективных препаратов, прямо воздействующих на метаболические процессы в митохондриях кардиомиоцитов, получивших название «миокардиальные цитопротекторы». К ним относятся триметазидин, ранолазин,

этомоксир, дихлорацетат, L-карнитин. Однако лишь один из этих препаратов – триметазидин – является препаратом с доказанной в рандомизированных испытаниях антиангинальной эффективностью, точно известным механизмом действия. Триметазидин включен в российские, европейские и американские рекомендации по лечению ишемической болезни сердца в качестве антиангинального средства [6, 14].

Механизм действия триметазида на сегодня окончательно расшифрован. Препарат избирательно ингибирует длинноцепочечную 3-кетоацил-КоА-тиолазу (3-КАТ) – ключевой фермент бета-окисления СЖК [15]. Ингибируя бета-окисление СЖК, триметазидин обеспечивает увеличение активности ключевого фермента окисления глюкозы – пируватдегидрогеназы. Это приводит к метаболическому «сдвигу» от окисления СЖК к окислению глюкозы [16]. В результате повышается ресинтез АТФ в условиях ишемии, восстанавливается сопряжение гликолиза и окислительного декарбоксилирования [17]. Снижается активность лактатдегидрогеназной реакции. Уменьшение количества лактата и свободных жирных кислот снижает клеточный ацидоз [18], предотвращает избыточное накопление ионов кальция [20] и блокирует развитие так называемого «кальциевого парадокса» и, как следствие, предотвращает не только функциональное, но и структурное повреждение митохондрий. Восстанавливается активность цикла Кребса и дыхательной цепи митохондрий, что проявляется увеличением активности всех дыхательных ансамблей (комплексов) и в том числе, сукцинатдегидрогенного комплекса. Триметазидин усиливает также обмен фосфолипидов клеточных мембран, что приводит к уменьшению содержания СЖК и предотвращает их неблагоприятное воздействие на функции кардиомиоцитов [21].

Таким образом, можно предположить, что, оптимизируя выработку энергии митохондриями, триметазидин способствует снижению степени выраженности митохондриальной дисфункции не только при хронической, но и при острой ишемии, лежащей в основе острого коронарного синдрома.

Вместе с тем, помимо официально рекомендованных к применению препаратов для

лечения ОКС и его последствий (триметазидин, В-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антиагреганты, фибринолитики, антикоагулянты и др.), представляет интерес использование гомеопатических (натуральных) медикаментов при терапии ОКС, таких как Кор суис композитум Н (Cor suis compositum N) и Кралонин (Cralonin).

Исходя из патогенеза входящих в Кор суис композитум Н отдельных компонентов, показаниями к назначению его являются нарушения коронарного кровообращения после инфаркта миокарда, слабость сердечной мышцы, сердечная недостаточность, облитерирующий эндоартериит, артериальная гипертензия, гастрокардиальный синдром, сердечная аритмия, стенокардия, спортивное сердце и другие нарушения функции сердца.

При помощи содержащихся в препарате экстрактов сердца и печени создаются молекулярные основы для восстановления нарушенных функций органов и оказывается антигемотоксическое воздействие согласно принципу подобия. Растительные компоненты тонизируют кровообращение и способствуют нормализации нарушенного кровообращения, причём *Glonoinum* и другие составные части регулируют кровоснабжение сердечной мышцы и снимают последствия поражений миокарда (этому также способствуют и содержащиеся в препарате катализаторы цикла лимонной кислоты) *Acidum sarcolacticum* и *g-strophanthin* действуют при склонности к инфаркту, сдерживая процессы окисления в соответствии с принципами подобия и обратного эффекта в областях сердечной мышцы с плохим кровоснабжением. [22]

Исходя из гомеопатических компонентов препарата Кралонин композитум, входящих в его состав, он показан при сердечно-сосудистых заболеваниях, сенильном сердце, последствиях повреждения сердечной мышцы, неврогенных сердечных нарушениях, болях в сердце ишемического характера (стенокардия) [22].

Вместе с тем не проводилось исследований, описывающих клиническую значимость применения гомеопатических препаратов в комплексной терапии ОКС.

Таким образом, резюмируя приведенные выше данные, можно констатировать, что необходимо дальнейшее серьезное изучение

роли митохондриальной дисфункции в патогенезе острого коронарного синдрома, а также возможностей диагностики ее наличия и степени выраженности, что позволит разработать стратегию последующей коррекции вторичных митохондриальных расстройств при помощи стандартной терапии в комбинации с триметазидином и гомеопатическими композитами.

Литература

1. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). JACC 2000; 36: 970–1062.
2. Chinnery P. Epidemiology and treatment of mitochondrial disorders. Am. J. Med. Genet. (Semin. Med. Genet.) 106: 94–(2001)
3. Сухоруков В.С., Николаева Е.А. Нарушение клеточного энергообмена у детей. Сборник материалов. – М., 2004. С. 4–18.
4. Ленинджер А. Основы биохимии / Под ред. В.А. Энгельгардта. – М.: Мир, 1985. С. 94–98.
5. Александров А. Клинические горизонты кардиопротекции: “кальциевый след” триметазидина. Consilium-medicum. – 2005. – Том 07. – № 9: 757.
6. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. J Am Coll Cardiol 1999; 33 (7): 2081–118.
7. Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. Биологическая химия. 3-е изд., испр. – М.: Высшая школа, 2000. – 245 с.
8. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1998. – 327 с.
9. Лойда Э., Госсрау Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов, лабораторные методы. – М.: Мир, 1982. – 270 с.
10. Popanda O., Fox G., et al. Modulation of DNA polymerases alpha, delta and epsilon by lactate dehydrogenase and 3-phosphoglycerate kinase. Biochim.-Biophys.-Acta. 1998 Apr 1; 1397(1): 102–17.
11. Williams A. J., Coakley J. et al. Automated analysis of mitochondrial enzymes in cultured skin fibroblasts. Anal.- Biochem. 1998 Jun 1; 259(2): 176–80.
12. Steapool P. The pharmacology of dichloroacetate. Metabolism. 1989, 38: 1184–1144.
13. Gottdiener J.S. Adult Clinical Cardiology Self-assessment Program 1997–1998. American College of Cardiology and the American Heart Association; 1998.
14. Bolli R. Mechanism of myocardial “stunning.” Circulation 1990;82: 723–738.
15. Task force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. Eur Heart J 1997; 18: 394–413.
16. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G.D. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res 2000; 86: 580–8.
17. Mody F.V., Singh B.N., Mohiuddin I.H. et al. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischaemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. Am J Cardiol 1998; 82: 42k–49k.
18. Lopaschuk G.D., Kozak R. Trimetazidine inhibits fatty acid oxidation in the heart. J Moll Cell Cardiol 1998; 30: A112–A113
19. Lavanchy N., Martin J., Rossi A. Antiischemic effects of trimetazidine: ³²P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. Arch Int Pharmacodyn Ther 1987; 286: 97–110.
20. Sentex E., Sergiel J.P., Lucien A., Grinberg A. Trimetazidine increases phospholipid turnover in ventricular myocytes. Mol Cell Biochem 1997; 175: 153–62.
21. Cargnoni A., Pasini E., Ceconi C. et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents. Eur. Heart J. Supplements. 1999, 1: 40–48.
22. Фармакологический справочник препаратов HEEL 2006 г. С. 33–35.