

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В.И. Целуйко, Н.А. Кравченко

*Харьковская медицинская академия последипломного образования
Институт терапии им. А.Т. Малой АМН Украины, Харьков*

Ключевые слова: натрийуретические пептиды, матриксные металлопротеиназы, цитокины, лептин, ангиотензин II, оксид азота, апоптоз.

Развитие сердечной недостаточности (СН) связано с нарушением систолической или диастолической функции миокарда в результате влияния различных повреждающих факторов, включая инфекции, ишемию, действие токсинов. Важную роль при этом типе патологии играют также наследственные факторы.

Наиболее частой причиной развития СН является ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 50—70%, затем следует артериальная гипертензия (АГ) — 12—17%, клапанные пороки сердца — 6—12%, злоупотребление алкоголем — 7—9%, сахарный диабет — 10%, системные заболевания — 10%, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — 3,4%, инфекции — 3%, легочное сердце — 1—2% [1, 2].

Развитие и прогрессирование СН сопровождается ремоделированием миокарда левого желудочка (ЛЖ). Под термином ремоделирования подразумевают совокупность изменений формы ЛЖ, величины полости, массы, ультраструктуры и метаболизма кардиомиоцитов, возникающих в ответ на неадекватные гемодинамические условия функционирования сердца или первичное поражение сердечной мышцы. Увеличение нагрузки на миокард вызывает несоответствие между образованием АТФ и креатинина, с одной стороны, и повышение потребности миокарда в затратах энергии, с другой, что сопровождается активацией белкового синтеза, включая синтез белков миофибрилл и саркомеров, а также коллагена. Вслед за гипертрофией миокарда может развиваться дилатация полостей сердца, которая, благодаря механизму Франка—Старлинга определенный период носит компенсаторный характер [4].

На моделях экспериментальных животных, культуре клеток, в том числе генетически модифицированных, разработаны модели сердечной недостаточности. Проведены многочисленные клинические исследования. Определен ряд биохимических критериев, характеризующих тяжесть СН.

В основе современных представлений о механизмах развития СН и ремоделирования лежит

концепция о причастности к патогенезу активации нейрогуморальных регуляторных систем, физиологический смысл которой состоит в поддержании достаточного перфузионного давления в сосудистой системе. Эффект достигается за счет стимуляции многих компенсаторных механизмов: увеличения частоты сердечных сокращений, сократимости миокарда, гипертрофии, обеспечения механизма Франка—Старлинга, периферической вазоконстрикции, задержкой Na^+ и воды. Ключевым положением этой модели является включение многих нейрогуморальных механизмов и в первую очередь симпато-адреналовой системы (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Активация САС при СН опосредована угнетением барорефлекса, обусловленного снижением среднего артериального давления, и происходит на наиболее раннем этапе дисфункции левого желудочка, опережая активацию других нейрогуморальных систем. Дальнейшая активация САС на этапе клинически развернутой хронической СН возможна за счет эргорефлекса и хеморефлекса. Альдостерон, ангиотензин II (АТ II), аргинин-вазопрессин оказывают рецептор-опосредованный эффект на прогрессирование дисфункции левого желудочка, усугубляя систолическое и диастолическое напряжение, способствуя гипертрофии миокарда. Циркулирующий и локальный АТ II стимулирует рост кардиомиоцитов и пролиферацию фибробластов, способствуя развитию гипертрофии и разрастанию соединительной ткани в миокарде. Гипертрофическое и антигипертрофическое действие АТ II опосредовано АТ-1 и АТ-2 типами рецепторов. Такие свойства ренин-ангиотензиновой системы делают ее одним из ключевых факторов процессов развития ремоделирования сердца — одного из основных этапов формирования СН [7, 14, 24].

Натрийуретические пептиды являются регуляторами ряда функций сердечно-сосудистой системы и почек, в том числе водно-солевого обмена. Механизм их действия связан с модуляцией активности

гуанилатциклазы. Были проведены исследования на выяснение роли натрийуретических пептидов ПНУП, МНУП, действие которых направлено на повышение уровня сGMP, независимого от NO, на гипертрофию миокарда. Утилизация $[H^3]$ фенилаланина служила маркером гипертрофии кардиомиоцитов. АТ II в концентрации 1 мкмоль на 35% повышал включение $[H^3]$ фенилаланина в кардиомиоцитах. Этот эффект отменялся натрийуретическими пептидами. Антигипертрофическое действие натрийуретических пептидов было связано со стимуляцией сGMP. ПНУП повышал уровень сGMP на 171%, МНУП — на 207%. АТ II не влиял на уровень сGMP [16, 20, 29]. При гипертрофии миокарда происходит активация ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), которая ведет к изменению не только метаболизма АТ II, брадикинина, но и ПНУП. Нарушение функции левого желудочка сопровождается увеличением давления в левом предсердии, что способствует активации синтеза ПНУП. Повышение секреции ПНУП в предсердиях и в меньшей степени в желудочках происходит практически одновременно с активацией САС и зависит от степени дилатации полости сердца. Согласно современным представлениям, повышение уровня ПНУП является важным компенсаторным механизмом, снижающим активность САС путем повышения чувствительности барорецепторов, уменьшения вазоконстрикции за счет подавления выхода норадреналина из нервных окончаний, снижения активности РААС [38, 45]. ПНУП оказывает мощный прямой и опосредованный ингибированием синтеза альдостерона и вазопрессина диуретический, натрийуретический и вазодилатирующий эффекты. Отмечается повышение ПНУП по мере прогрессирования хронической СН. Уровень МНУП признан «золотым стандартом» нарушения диастолической функции и контроля эффективности медикаментозной терапии при СН [5, 16]. N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид имеет также отношение к фракции выброса левого желудочка. Это новый биохимический маркер для определения снижения ФВ и прогностический маркер смертности после инфаркта миокарда (ИМ). Установлено, что N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид является более значимым прогностическим критерием риска смертности в течении 12 месяцев после ИМ у всех пациентов с СН, дисфункцией левого желудочка по сравнению с таким общепризнанным показателем, как ФВ левого желудочка [16]. Подобно АПФ, нейтральная эндопептидаза (НЭП) также влияет на метаболизм брадикинина, помимо этого фермент способен расщеплять ПНУП, МНУП, СНУП, субстанцию P, эндотелин-1 (ЭТ), что является дополнительным фактором, регулирующим гипертрофию и фиброз миокарда [12]. АПФ и НЭП активируются на ранней стадии гипертрофии миокарда. Ингибирование НЭП наряду с ингибиторами АПФ может быть новой терапевтической мишенью в лечении гипертрофии миокарда на ранней стадии СН [13, 22, 23, 25].

Белок, освобождающий паратиреоидный гормон (БОПТГ), продуцируется многими типами клеток, включая кардиомиоциты. Этот белок оказывает положительный инотропный и вазодилатирующий эффекты. В сердце БОПТГ выполняет функции механосенситивной регуляторной молекулы. При исследовании уровня этого белка у пациентов с СН установлено его повышение в коронарном синусе и в устье аорты. Отмечена значительная корреляция между уровнем БОПТГ, с одной стороны, эпинефрином, МНУП, АТ II и ЭТ-1, с другой. Плазменный уровень БОПТГ прямопропорционально коррелировал с такими параметрическими и функциональными характеристиками сердца как ФВ левого желудочка, конечный систолический и диастолический объемы [21].

Активацию системы эндотелина миокарда рассматривают как один из механизмов развития и прогрессирования СН. В норме уровень ЭТ в плазме низкий, что обеспечивается тремя механизмами ингибирования синтеза эндотелина: GMP-зависимым, активируемым NO, GMP-зависимым, активируемым натрийуретическими пептидами и сАМР-зависимым, активируемым простаглицлином. Стимуляция продукции ЭТ может быть вызвана гипоксией, механическими факторами, например, гипертонией, а также действием разных агонистов: интерлейкинов, аргинина, тромбина, вазопрессина, АТ II и других медиаторов. Синтез ЭТ-1 включает протеолитическое расщепление его предшественника металлопротеиназой — эндотелинпревращающим ферментом. Фармакологическое ингибирование эндотелинпревращающего фермента может быть новым шагом в терапии СН. Частичное снижение ЭТ-1 вызывают ингибиторы АПФ. Избыток эндотелинпревращающего фермента-1 также часто нормализуется ингибиторами АПФ [18, 26].

В экспериментальной модели инфаркта левого желудочка у кроликов исследованы механизмы синтеза и секреции еще одного мощного вазоконстриктора — уротензина II (УИ) и его рецептора. УИ идентифицирован в 1999 году как потенциальный вазоконстриктор, действие которого эффективнее эндотелина в 28 раз. Позже был продемонстрирован еще один эффект УИ, влияющий на структуру миокарда, а именно, как стимулятор синтеза матрикса фибробластами миокарда. Также установлено, что уровень и экспрессия УИ значительно повышается после инфаркта миокарда. Ранняя активация системы УИ может отвечать за процессы ремоделирования и прогрессирования заболевания через процессы миокардиального фиброза и гипертрофии [10, 39].

Активация САС и РААС способствует увеличению синтеза и секреции в кровь цитокинов — высокоактивных низкомолекулярных медиаторов белковой природы, синтезируемых различными типами клеток (лейкоцитами, макрофагами, фибробластами, клетками эндотелия) [19]. Одной из наиболее важных функций цитокинов является обеспечение согласованного взаимодействия им-

мунной, эндотелиальной, эндокринной и нервной системы в ответ на патологические раздражители (воспаление, стресс, повреждение тканей). Патологический воспалительный ответ — важный фактор в развитии и прогрессировании хронической СН. Активация системы цитокинов сопутствует патофизиологическим и патоморфологическим изменениям, выявляемым при хронической СН.

Патологические эффекты цитокинов при СН состоят в:

- отрицательном инотропном действии;
- усилении процесса апоптоза кардиомиоцитов и клеток скелетной мускулатуры;
- активации матричных металлопротеиназ и разрушении внеклеточного коллагенового матрикса миокарда;
- стимуляции свободнорадикального окисления;
- угнетении образования NO и внутриклеточного транспорта глюкозы;
- ремоделировании сердца, заключающегося в необратимой дилатации полостей и гипертрофии кардиомиоцитов.

Доказано, что фактор роста нервов (ФРН), фактор некроза опухоли (ФНО), ИЛ-1 и ИЛ-6 могут дозозависимо угнетать сократительную способность миокарда путем влияния на синтез эндотелиальных факторов релаксации, способствовать разобщению бета-адренорецепторных структур. У пациентов с СН отмечено значительное повышение экспрессии генов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, и ИЛ-8, индуцибельной NOS, а также противовоспалительных медиаторов ИЛ-10 и белка теплового шока — HSP70 [40]. Доказана роль цитокинов в развитии не только повреждения функции миокарда, но и снижении массы тела. Она является одним из детерминирующих факторов для прогноза у пациентов с СН. Определена связь между цитокинами и толерантностью к физической нагрузке. Исследовали три группы пациентов: с индексом ожирения (ИО) (индекс массы тела / 22) ниже 95, группу с нормальным весом $96 < \text{ИО} < 110$ и избыточным — ИО более 111. ФВ между группами не отличалась. Уровни ФНО-PI, ФНО-PII были выше в группе с ИО < 95 по сравнению с контролем (нормальный вес) и с избыточным весом. Уровень МНУП был выше и пик VO_2 ниже при небольшой массе тела по сравнению с другими группами. У пациентов с низким весом VO_2 значительно коррелировал с уровнем ИЛ-6 ($r = -0,88$), ФНО-PI ($r = 0,64$), ФНО-PII ($r = -0,66$) и ФНО- α ($r = -0,56$). Для группы с избыточной массой такой закономерности не наблюдалось. При СН цитокины играют важную роль в определении толерантности к нагрузкам исключительно у пациентов с низким весом. Применение селективных ингибиторов ФНО- α при СН приводит к нормализации многих процессов [19]. Влияние цитокинов на патофизиологические процессы, сопровождающие СН, реализуется также путем модуляции синтеза и секреции эндогенного NO. Помимо этой роли, NO-синтаза (NOS) участвует в сокращении миокарда и токе Ca^{2+} . NO генерируется эндотелиальными клетками.

Главной физиологической мишенью для NO является растворимая гуанилатциклаза, локализованная в гладкомышечных клетках сосудистой стенки. Именно с функционированием гуанилатциклазы непосредственно связаны такие физиологические свойства NO, как антигипертензивные и антиагригационные эффекты. Исследована связь между активностью NOS и ФВ левого желудочка при СН. Установлено, что экспрессия и активность эндотелиальной NOS значительно снижены, в то время как экспрессия и активность индуцибельной NOS очень высокие при СН по сравнению с контролем. Помимо этого, активность NOS коррелировала с ФВ [33]. Другими исследованиями также отмечен ряд метаболических нарушений при хронической СН в скелетных мышцах, которые заключались в избыточной экспрессии индуцибельной NOS. Недавно открытый нейротип (n) NOS локализован вместе с Ca-АТФ-азой в сердечном саркоплазматическом ретикулуме. Исследована роль nNOS в регуляции обмена кальция в миокарде. Установлено, что разрушение гена nNOS приводило к увеличению плотности тока Ca^{2+} . Данные показывают: функциональная роль, локализованной в саркоплазматическом ретикулуме nNOS, заключается в согласованности процессов возбуждения/сокращения.

В культуре клеток индуцированная цитокинами экспрессия провоспалительных медиаторов приводила к активации ядерного фактора транскрипции — каппа В [43]. У пациентов с конечной стадией застойной СН активация ядерного фактора транскрипции — каппа В может отвечать за локальные воспалительные процессы такие же, как при сверхэкспрессии индуцибельной NO-синтазы в скелетных мышцах. Патомеханизмы, ведущие к индукции локального воспалительного процесса цитокинами, приводят к прогрессирующему снижению мышечной массы при прогрессирующей СН.

Митогенактивирующие протеинкиназы (МАПК) также вовлечены в процесс перехода гипертрофии левого желудочка в СН. Активация МАПК происходит сопряженно с нейрогуморальной активацией и может рассматриваться как ранний механизм, отвечающий за прогрессирование гипертрофии левого желудочка и развитие СН. Отмечены многочисленные патомедиаторы гипертрофии миокарда (нейрогормоны, цитокины), которые активируют p38МАПК. Трансгенная активация изоформ p38МАПК была связана с гипертрофией миокарда и фенотипами СН [17]. Большая митогенактивирующая киназа 1 (БМК1) идентифицирована как новый фермент семейства МАПК. Исследован эффект острого механического растяжения и хронической перегрузки давлением на активность БМК1 и на регулятор ее активности — фактор Src. Эксперимент проводили на перфузированном сердце свиньи. Было отмечено почти четырехкратное повышение активности БМК1 по сравнению с контролем и двукратное повышение активности Src. Перегрузка давлением, вызванная субтотальной перевязкой нисходящей

торакальной аорты у свиньи в течение 4 нед после перевязки приводит к компенсаторной гипертрофии миокарда, увеличению массы сердца и соотношения сердце/легкие. При компенсаторной гипертрофии БМК1 и Src были трехкратно активированы по сравнению с контролем.

При СН характерно нарушением баланса между матриксными металлопротеиназами (ММП) и их биологическими регуляторами — тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП) [11,30]. Ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса зависит от деградации фибриллярного коллагена металлопротеиназами и действия их ингибиторов [4, 24, 31].

Трансформирующий фактор роста (ТФР)-1 β , наряду с другими ростовыми факторами, влияет на пролиферацию фибробластов и синтез коллагена фибробластами. ТФР-1 β действует как позитивный и негативный регулятор клеточной пролиферации: стимулирует рост клеток мезинхимального происхождения, а на другой тип клеток действует как ингибитор роста, включая эпителиальные и эндотелиальные клетки. На модели трансгенных мышцей со сверхэкспрессией ТФР-1 β был исследован эффект влияния этого фактора на соотношение ММП/ТИМП. В этой модели отмечено значительное увеличение массы сердца. Коллаген тип 1 был в 1,7 раза повышен по сравнению с контролем. Активность интерстициальной коллагеназы снижена на 91%, а экспрессия мРНК — на 75%. Уровни синтеза и экспрессии желатиназ ММП-2 и ММП-9 в этих условиях не изменялись, в то время как уровень ТИМП-1, -4 был повышен в 2,5 раза, а уровень ТИМП-2 — в шесть раз. Таким образом, доказано, что ТФР-1 β вызывает фиброз миокарда *in vivo*. Комплексная регуляция взаимодействия ММП и ТИМП заключается в снижении экспрессии интерстициальных коллагеназ и повышении активности их ингибиторов. Эти механизмы могут быть использованы при разработке схем терапевтического вмешательства [30, 36].

На основании других исследований, касающихся роли ММП и их ингибиторов в развитии СН, сделано предположение, что снижение миокардиальной ТИМП-3 связано с неблагоприятным матриксным ремоделированием. ТИМП-3 может отвечать за процессы регулирования структурных изменений в миокарде и быть промотором перехода от компенсаторной фазы к конечной стадии застойной СН [3].

N-терминальный пептид сывороточного проколлагена III и ММП являются маркерами синтеза и секреции коллагена сердцем. Изменения в скорости синтеза и распада коллагена может иметь место на ранней стадии развития СН. Изменение соотношения этих показателей в плазме крови предлагают использовать в качестве маркера доклинической диагностики СН [29]. При гипертрофии и фиброзе миокарда установлена экспрессия мРНК гена фактора роста соединительной ткани (ФРСТ). Исследована роль этого фактора в процессе ремоделирования миокарда. Установлено, что ФРСТ

опосредует ремоделирующее действие АТ II. Механизм взаимосвязи изучали на культуре фибробластов. АТ II стимулировал экспрессию гена ФРСТ 31. Помимо коллагена, основным детерминирующим звеном жесткости миокарда является такой структурный компонент клетки, как титин. Две изоформы титина — пластичная (N2BA) и более жесткая (N2B) — в значительной степени определяют жесткость миокарда. Жесткие формы титина причастны к ремоделированию сердца. Отношение N2BA / N2B было 47 : 53 при тяжелых формах ИБС. В нормальном донорском сердце содержание жесткой изоформы составляет около 30%. Тестировали изменения в соотношении экспрессии изоформ титина при диастолической дисфункции, сопровождающейся сердечной недостаточностью. Установлено, что коэкспрессия изоформ титина с различными механическими свойствами влияет на пассивную жесткость миокарда посредством изменения соотношения изоформ. Такая модификация сердца при длительной ишемизации приводила к нарушению способности сердца использовать механизм Франка—Старлинга [44].

Лептин — недавно открытый гормон, продуцируемый специфическим геном *ob* (ген ожирения) адипоцитов, который отвечает за регуляцию энергетического баланса, информируя гипоталамус о количестве жировой ткани в организме, и в результате гипоталамус регулирует захват пищи, термогенезис, расход энергии. Уровень лептина обычно коррелирует с массой жира [32]. Лептин и лептинсвязывающий белок, растворимая часть лептинового рецептора, имеет отношение к затратам энергии, снижению массы тела. Нарушение толерантности к физическим нагрузкам — ключевым симптомом при хронической СН, сопровождается значительным повышением сывороточного уровня лептина и лептинсвязывающего протеина. Предполагают, что гиперлиптонемия может быть связана с хронической СН. Выявлена прямая зависимость между концентрацией лептина и уровнем инсулина у женщин и обратная — с уровнем тестостерона у мужчин. Вероятно, продукция лептина в адипоцитах определяется не только массой жировой ткани, но и уровнем тестостерона и инсулина. Инсулин может косвенно влиять на продукцию лептина, повышая проницаемость мембран адипоцитов для глюкозы, усиливая липогенез. Основываясь на этих исследованиях, можно заключить, что контроль гликемии в организме осуществляется не только механизмом обратной связи между секретирующими инсулин β -клетками и утилизирующими глюкозу жировыми и мышечными клетками, но и эндокринными механизмами с участием лептина. В исследованиях RE-SOLVD установлено: у пациентов с СН часто наблюдается нарушение толерантности к глюкозе. Появились новые аспекты исследования механизмов развития инсулинрезистентности при СН. Это направление в последнее время активно разрабатывается. Активация гена *ob* при СН была также связана с экспрессией гормона роста и про-

теина, связывающего гормон роста (GHBP/GR). Уровень лептина у пациентов был выше в 2 раза по сравнению с контролем и это сопряжено с уровнем GHBP [9].

Для хронической СН характерно нарушение кардиореспираторного контроля, которому сопутствует повышение периферической и центральной хемосенситивности. Механизмы, лежащие в основе повышения хемосенситивности, до настоящего времени не установлены. W. Doehner и другие исследовали соотношение уровня лептина с изменением хемосенситивности при хронической СН [9]. Обследовано 20 пациентов (средний возраст (60 ± 2) года, II/III/IV NYHA класс). Уровень сывороточного лептина в этой группе почти в 2 раза превышал уровень в контрольной группе. Отмечена корреляция уровня лептина с показателями периферической хемосенситивности ($r=0,5$, $P=0,02$), в то время как с центральной хемосенситивностью корреляционной взаимосвязи не было. Дыхание Чейна—Стокса было также связано с повышенным уровнем плазменных лептинов. Возможно, увеличение уровня лептина сопряжено с метаболическими сигналами, возникающими в результате повышения хемосенситивности.

Помимо перечисленных метаболических нарушений, при СН наблюдался дефицит таких специфических метаболитов, как L-карнитин, коэнзим Q10, креатин, тиамин — важных миокардиальных продуцентов энергии, отмечен относительный дефицит таурина, повышение миокардиального оксидативного стресса и снижение антиоксидативной защиты [4, 35].

Механизмы постепенного изнашивания миокарда и развития его недостаточности исследуются на клеточном и субклеточном уровнях. Ключевую роль в этих процессах играет нарушение энергообразования в митохондриях. Компенсаторное усиление анаэробного гликолиза повышает концентрацию ионов H^+ , что нарушает связывание ионов Ca^{2+} с миофибриллами через кальций-рецепторный протеиновый комплекс и в итоге приводит к снижению сократительной способности миокарда. Снижается эффективность кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума, Na^+/Ca^+ обмена, замедляется отток Ca^{2+} из миоплазмы. Избыток Ca^{2+} , в свою очередь, разобщает окисление и фосфорилирование в митохондриях и как следствие происходит снижение АТФ и эффективность использования кислорода. Саркомерный Na^+-Ca^{2+} обменник (NCX) и саркоплазматическая Ca^{2+} -АТФ-аза (SERCA) — два важных протеина в обмене Ca^{2+} и поддержке систолической и диастолической функций. В последние годы стало очевидным, что гипертрофия миокарда и СН ассоциируются с повышением уровня NCX-белка и снижением SERCA [41]. Соотношение NCX/SERCA повышено при гипертрофии миокарда и тахикардии, что может быть причиной нарушения систолической и диастолической функций сердца при СН. Этот синдром сопровождается также увеличением уровня внутриклеточного Na^+ в миокарде. Внут-

риклеточный Na^+ модулирует сокращение сердца и его электрическую активность через NCX (Na^+/Ca^{2+}) обмен. Его повышение в миоцитах происходит в результате диастолического входа при неизменной Na^+/K^+ -АТФ-азной характеристике [7]. Повышение внутриклеточного Na^+ сопряжено со снижением транзита Ca^{2+} , пролонгированием потенциала действия всех клеточных эффектов, регулируемых Ca^{2+} через NCX в течение потенциала действия. Значительные отличия этих показателей были получены для клеток эндокардиальной и эпикардиальной области левого желудочка. Возможно, эти исследования помогут объяснить региональные вариации в электрических и механических свойствах различных областей левого желудочка при СН [28, 34, 42].

Аннексины — уникальные кальцийзависимые, связанные с фосфолипидами, протеины, определяемые во всех тканях. Аннексин-6 оказывает модулирующий эффект на саркоплазматические кальциевые каналы сердца L типа, Na^+/Ca^{2+} обмен. У линии трансгенных мышей с заблокированными формами аннексина-6 и у дикого типа исследованы возможные механизмы его участия в регуляции внутриклеточной кинетики кальция, активности Ca^{2+} -АТФ-азы. Отмечено значительное увеличение Na^+/Ca^{2+} обмена у экспериментальных мышей, значительных изменений концентраций других регуляторов Ca^{2+} не установлено. Сверхэкспрессия аннексина-6 ингибирует Na^+/Ca^{2+} обмен, модулируя уровень базального цитозольного Ca^{2+} [37]. Новые подходы в фармакотерапии СН, апробированные в многоцентровых исследованиях включают Ca^{2+} сенситизаторы нового поколения, улучшающие гемодинамику и неапробированные активаторы Ca^{2+} -АТФ-азы, модуляторы Na^+ каналов, оказывающие положительный инотропный эффект [1].

Уменьшение количества кардиомиоцитов путем программированной смерти является ключевым событием в развитии СН. Патологический апоптоз носит катастрофический характер — интенсивность гибели кардиомиоцитов превышает контрольные величины в 230 раз [1]. Митохондриальный белок клеточной смерти Bix индуцирует гипертрофию кардиомиоцитов и является триггером апоптической кардиомиопатии. При экспрессии этого белка в НЕК293 линии фибробластов происходит высвобождение цитохрома C, активация каспазы-3 и апоптическая гибель клетки [27, 46]. На модели животных с индуцированной кардиомиопатией проведены исследования, которые позволили подтвердить предположение о роли персистирующего апоптоза в прогрессировании СН. Исследованы экспрессия проапоптического гена bax, антиапоптического гена bcl-2 и активность каспаз. Усиление апоптоза связано с экспрессией bax белка и повышением активности каспазы, в то время как экспрессия bcl-2 не изменялась. Общее количество апоптических клеток коррелировало с пропускной способностью миокарда и конечным диастолическим размером левого желудочка [15, 47]. В

експерименте апоптичний процес вдається знизити інгібіторами каспаз і антиоксидантами.

Таким образом, в патофизиологию СН вовлечен ряд механізмів, включаючих активацію РААС, САС, порушення транспорту Ca^{2+} , зниження чутливості міофібрил к Ca^{2+} , дефіцит міокардиальної енергії, преобладання процесів

синтеза компонентів з'єднательної ткани, в частині колагена, над процесами їх деградації, експресія генів апоптоза. Детальне дослідження механізмів розвитку СН, визначення ранніх біохімічних і генетических маркерів відкриває нові можливості діагностики, прогнозу і терапії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Воронков А.Г. Хроническая сердечная недостаточность.— К., 2002.— С. 136.
2. Малая А.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы.— Х.: Торсинг, 2002.— 768 с.
3. Altamentova S.M., Weisel R.D., Nili N. et al. Matrix Remodeling in Experimental and Human Heart Failure: A Possible Regulatory Role for TIMP-3 Fedak PW // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.— 2002.— N 10.— P. 407—12.
4. Beer M., Seyfarth T., Sandstede J. et al. Absolute concentrations of high-energy phosphate metabolites in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively with (31) P-SLOOP magnetic resonance spectroscopy // J. Am. Coll. Cardiol.— 2002.— Vol. 40.— N 2.— P. 1267—1273.
5. Betocchi R., Lombardi M.A. Losi et al. Myocardial collagen turnover in hypertrophic cardiomyopathy: comparison to healthy subjects // Eur. Heart J.— 2001.— XXIII Congress of the European Society of Cardiology.— P. 407.
6. De Bruyne, M. Vanderheyden, S. Verstreken et al. Plasma BNP is related to diastolic rather than systolic load in heart failure // Eur. Heart J.— 2001.— XXIII Congress of the European Society of Cardiology.— P. 304.
7. Buczek W., Malinski T. Angiotensin II AT1 receptor antagonists inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release // Circulation.— 2002.— Vol. 106.— N 24.— P. 1722—1728.
8. Despa S., Islam M.A., Weber C.R. et al. Intracellular Na^{+} concentration is elevated in heart failure but $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ pump function is unchanged // Cell Calcium.— 2002.— Vol. 6.— N 31.— P. 299—305.
9. Doehner W., Rauchhaus M., Egerer K. et al. Hyperlipidaemia in chronic heart failure relates to growth hormone binding in male patients with and without cardiac cachexia // Eur. Heart J.— 2001.— XXIII Congress of the European Society of Cardiology.— P. 306.
10. Douglas S.A., Tayara L., Ohlstein E.H. et al. Congestive heart failure and expression of myocardial urotensin II // Lancet.— 2002.— Vol. 359.— P. 1990—1997.
11. Creemers E.E., Davis J.N., Parkhurst A.M. et al. Deficiency of Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1 Exacerbates LV Remodeling Following Myocardial Infarction in Mice // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.— 2002.— Vol. 26.— P. 3354—3360.
12. Fielitz J., Dendorfer A., Pregla R., Hien S. et al. Elevated NEP and ACE activity and enhanced ACE and NEP mRNA in patients with aortic stenosis // Eur. Heart J.— 2001.— XXIII Congress of the European Society of Cardiology.— P. 38.
13. Fracaloro D., Galuppo P., Bauersachs J., Kellner M. Effects of combined endothelin A receptor blockade plus ACE — inhibition in rats with chronic heart failure Eur. Heart J.— 2001.— XXIII Congress of the European Society of Cardiology.— 2001.— P. 51.
14. Goldsmith S.R. Congestive heart failure: potential role of arginine vasopressin antagonists in the therapy of heart failure // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2002.— Vol. 87.— N 10.— P. 4722—4727.
15. Gonzalez A., Lopez B., Ravassa S. et al. Stimulation of cardiac apoptosis in essential hypertension: potential role of angiotensin II // Hypertension.— 2002.— Vol. 39.— N 1.— P. 75—80.
16. Groenning B.A., Nilsson J.C., Sondergaard L. et al. Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations // Am. Heart J.— 2002.— Vol. 143.— N 5.— P. 923—929.
17. Hayashida W., Yasaka S., Sasayama S. Stretch-induced cardiac p38- // MAP kinase activation is decreased in the failing rat heart // Eur. Heart J.— 2001.— XXIII Congress of the European Society of Cardiology.— 2001.— P. 138.
18. Iwanaga Y., Kihara Y., Inagaki K. et al. Differential effects of angiotensin II versus endothelin-1 inhibitions in hypertrophic left ventricular myocardium during transition to heart failure // Circulation.— 2001.— Vol. 31.— N 104 (5)— P. 606—612.
19. Koike A., Itoh H., Kato M. et al. Cytokines related to exercise capacity in heart failure patients with body wasting // Eur. Heart J.— 2001.— XXIII Congress of the European Society of Cardiology.— P. 303.
20. Li Y., Kishimoto I., Saito Y. et al. Guanylyl cyclase-A inhibits angiotensin II type 1A receptor-mediated cardiac remodeling, an endogenous protective mechanism in the heart // Hypertension.— 2002.— Vol. 40.— N 4.— P. 521—527.
21. Kinugasa Y., Furuse Y., Uchida K. et al. Parathyroid hormone-related protein is produced in the myocardium and increased in patients with congestive heart failure // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2002.— Vol. 87 (10)— P. 4722—4727.
22. Kirk M., Bay J., Pamer D. et al. N-terminal probrain natriuretic peptide levels predict all cause mortality in patients with chronic heart failure // Eur. Heart J.— 2001.— XXIII Congress of the European Society of Cardiology.— P. 377.
23. Knecht M., Pagel L., Langenickel T. et al. Increased expression of renal neutral endopeptidase in severe heart failure // Life Sci.— 2002.— Vol. 25.— N 71 (23)— P. 2701.
24. Lijnen P.J., Petrov V.V., Fagard R.H. Angiotensin II-induced stimulation of collagen secretion and production in cardiac fibroblasts is mediated via angiotensin II subtype 1 receptors. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.— 2001.— Vol. 2.— N 2.— P. 117—122.
25. Malek F., Spacek R., Polasek R., Karel I. Relation between levels of acute phase proteins and copper and the parameters of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic heart failure // Cas Lek Cesk.— 2002.— Jul 19.— Vol. 141 (14)— P. 456—459.
26. Mishima T., Tanimura M., Suzuki G. et al. Effects of chronic neutral endopeptidase inhibition on the progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with moderate heart failure // Cardiovasc. Drugs Ther.— 2002.— Vol. 16.— N 3.— P. 209—214.

27. Moe G.W., Naik G., Konig A. et al. Early and persistent activation of myocardial apoptosis, bax and caspases: insights into mechanisms of progression of heart failure // *Pathophysiology*.— 2002.— Vol. 8.— N 3.— P. 183—192.
28. Muscella A., Greco S., Elia M.G. et al. Angiotensin II stimulation of Na⁺/K⁺ATPase activity and cell growth by calcium-independent pathway in MCF-7 breast cancer cells // *J. Endocrinol.*— 2002.— Vol. 173.— N 2.— P. 315—323.
29. Nakamura T., Sakamoto K., Yamano T. et al. Increased plasma brain natriuretic peptide level as a guide for silent myocardial ischemia in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2002.— Vol. 39.— N 10.— P. 1657—1663.
30. Reinhardt D., Sigusch H.H., Hensse J. et al. Cardiac remodelling in end stage heart failure: upregulation of matrix metalloproteinase (MMP) irrespective of the underlying disease, and evidence for a direct inhibitory effect of ACE inhibitors on MMP // *Heart*.— 2002.— Vol. 88.— N 5.— P. 525—530.
31. Rossi P., Cicoira M., Golia G. et al. Relationship between serum amino-terminal propeptide of type III procollagen and left ventricular diastolic function in patients with dilated cardiomyopathy // *Eur. Heart J.*— 2001.— XXIII Congress of the European Society of Cardiology.— P. 1489.
32. Schulze P.C., Kratzsch J., Linke A. et al. Elevated serum levels of leptin in patients with advanced chronic heart failure and severe exercise intolerance // *Eur. Heart J.*— 2001.— XXIII Congress of the European Society of Cardiology.— 2001.— P. 306.
33. Sears C., Bryant S., Wallis H. et al. Effect of disruption of the nNOS gene on myocardial calcium current and contraction // *Eur. Heart J.*— 2001.— XXIII Congress of the European Society of Cardiology.— 2001.— P. 55.
34. Shannon T.R., Ginsburg K.S., Bers D.M. Quantitative assessment of the SR Ca²⁺ leak-load relationship // *Circ Res* 2002.— Vol. 4.— N 91(7).— P. 594—600.
35. Schulze P.C., Adams V., Schuler G. et al. Differential gene expression in rat skeletal muscle after induction of chronic heart failure // *Congest Heart Fail.*— 2002.— Vol. 8.— N 5.— P. 251—256.
36. Schwartzkopf B., Fassbach M., Pelzer B. et al. Elevated serum markers of collagen degradation in patients with mild to moderate dilated cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.*— 2002.— Vol. 4.— N 4.— P. 439—434.
37. Song G., Tunwell R., Hawkins T., Moss S. Increased cardiac expression of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger may be responsible for altered myocyte intracellular Ca²⁺ cycling in mice with targeted disruption of the annexin 6 gene // *Eur. Heart J.*— 2001.— XXIII Congress of the European Society of Cardiology.— P. 148.
38. Tabata T., Oki T., Yamada H. et al. Relationship between left atrial appendage function and plasma concentration of atrial natriuretic peptide // *Eur. J. Echocardiogr.*— 2000.— Vol. 1.— N 2.— P. 130—137.
39. Tayara L., Ohlstein E.H., Halawa N., Giaid Douglas S.A. A Congestive heart failure and expression of myocardial urotensin II // *Lancet*.— 2002.— Vol. 359.— N 8.— P. 1990—1997.
40. Tamarat R., Silvestre J.S., Durie M., Levy B.I. Angiotensin II angiogenic effect in vivo involves vascular endothelial growth factor- and inflammation-related pathways // *Lab. Invest.*— 2002.— Vol. 82.— N 6.— P. 747—756.
41. Terracciano C.M., Hajjar R.J., Harding S.E. Overexpression of SERCA2a accelerates repolarisation in rabbit ventricular myocytes // *Cell Calcium*.— 200.— Vol. 31.— N 6.— P. 299—305.
42. Westfall M.V., Borton A.R., Albayya F.P., Metzger J.M. Myofilament calcium sensitivity and cardiac disease: insights from troponin I isoforms and mutants // *Circ. Res.*— 2002.— Vol. 91 (6).— N 2.— P. 525—531.
43. Wolf G., Wenzel U., Burns K.D. et al. Angiotensin II activates nuclear transcription factor-kappaB through AT1 and AT2 receptors // *Kidney Int.*— 2002.— Vol. 61.— N 6.— P. 1986—1995.
44. Wu Y., Bell S.P., Trombitas K. et al. Changes in titin isoform expression in pacing-induced cardiac failure give rise to increased passive muscle stiffness // *Circulation*.— 2002.— Vol. 10.— N 106 (11).— P. 1384—1389.
45. Yoshimura M., Mizuno Y., Nakayama M. et al. B-type natriuretic peptide as a marker of the effects of enalapril in patients with heart failure // *Am. J. Med.*— Vol. 112.— N. 15.— P. 716—720.
46. Yussman M.G., Toyokawa T., Odley A. et al. Mitochondrial death protein Nix is induced in cardiac hypertrophy and triggers apoptotic cardiomyopathy // *Nat. Med.*— 2002.— Vol. 8.— N 7.— P. 725—370.
47. Zhy Y.Z., Zhy Y.C., Wang Z.J. et al. Fas and bax genes expression and apoptosis in rat heart after myocardial infarction // *Eur. Heart J.*— 2001.— XXIII Congress of the European Society of Cardiology.— 2001.— P. 673.

БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

В.Й. Целуйко, Н.О. Кравченко

В огляді наведено результати досліджень, проведених у експерименті на тваринах, культурі клітин, зокрема генетично модифікованих, а також дані клінічних досліджень, що дають змогу припустити існування кількох моделей серцевої недостатності. Визначено низку біохімічних критеріїв, які характеризують ступінь серцевої недостатності. МНУП визнано оптимальним критерієм — золотим стандартом — під час оцінки функції міокарда та прогнозу. Значна роль у розвитку серцевої недостатності належить активації ренін-ангіотензинової системи, що спричинює ремоделювання серця і судин, дефіцит АТФ, порушення транспорту кальцію, активацію апоптозу.

BIOCHEMICAL MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF HEART FAILURE

V.I. Tseluyko, N.A. Kravchenko

In the review the findings of experimental investigation in animals models, cells culture, including genetically modified, and in clinical researches that allow to propose the presence of few heart failure models. A number of biochemical criteria has been identified describing the degree of heart failure severity. Brain natriuretic peptide level has been recognized as a «gold standard» for myocardial function estimation and prognosis. The renin-angiotensin system activation plays a significant role in the heart failure development and causes the heart and vessels remodeling, the ATP deficiency, the Ca²⁺ transport disturbances, and the apoptosis activation.