

ЛЕКЦИЯ 14

МЕХАНИЗМЫ РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ИШЕМИЗИРОВАННЫХ ТКАНЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Чеснокова Н.П., Брилли Г.Е., Моррисон В.В.,
Бизенкова М.Н.

*ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
Минздрава России», Саратов
e-mail: e.ponukalina@yandex.ru*

14.1. Патогенез « синдрома реперфузии »

Комплексная терапия при ишемических поражениях мозга, миокарда и других органов направлена на нормализацию кровотока и соответственно усиление оксигенации тканей.

На смену традиционно сложившейся консервативной терапии коронарной патологии с использованием ингибиторов АПФ, β - адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, антикоагулянтов, препаратов, препятствующих дислипидемии, гиперлипидемии и т.д., в клиническую практику внедрены радикальные методы лечения – реканализация ветвей коронарных артерий как путем фармакологического воздействия, так и инвазивного вмешательства.

Однако накопленные данные клинических и экспериментальных исследований указывают, что примерно в 30% подобных наблюдений развивается так называемый «синдром реперфузии», обусловленный неспособностью энергетической системы кардиомиоцитов утилизировать поступающий кислород и субстраты синтеза АТФ. При этом на начальных этапах постокклюзионной реперфузии возникают тяжелые осложнения, в частности, в ранее ишемизированном миокарде возможны нарушения ритма, включая фибрилляцию желудочков.

Установлено также развитие «синдрома реперфузии» в структурах ранее ишемизированного мозга в постокклюзионный период в виде отека мозга, гемморагий.

Несмотря на то, что гипоксия и гипероксия тканей являются диаметрально противоположными процессами, механизмы метаболических расстройств в ранний постокклюзионный период, по существу, во многом аналогичны таковым в условиях спастической ишемии тканей или гипоксии другого генеза и являются их логическим продолжением и усугублением.

В основе реперфузионных осложнений лежит избыточное поступление в условиях реканализации сосудов электролитов – кальция, натрия, а также воды, глюкозы, кислорода и других субстратов к альтерированным или некротизированным тканям, потерявшим способ-

ность их метаболизировать в типовых окислительно-восстановительных реакциях, а также в реакциях гликолиза, липолиза, протеолиза.

Повышение пассивной проницаемости цитоплазматических, митохондриальных, лизосомальных и других мембран, а также подавление активного энергозависимого транспорта электролитов, формирующихся в условиях гипоксии, и обеспечивают беспрепятственное проникновение в альтерированные клетки воды и растворимых в ней осмотически активных соединений, поступающих в ишемизированную ткань в условиях ее реперфузии.

При избыточном поступлении в клетку натрия, возникает смена частичной деполяризации клеток стойкой деполяризацией и вместо повышения возбудимости и функциональной активности, формируется резкое снижение возбудимости и соответственно функции клеток.

Избыточное накопление кальция в тканях в ранний постокклюзионный период приводит к дальнейшей активации мембранных фосфолипаз и дезинтеграции клеточных мембран, а активация под влиянием ионов кальция циклооксигеназы и липооксигеназы обеспечивает избыточное образование простагландинов и лейкотриенов, индуцирующих развитие перифокальной воспалительной реакции.

Развитие набухания митохондрий в период гипоксии, обусловленное чрезмерным поступлением в них кальция, калия, фосфатов и воды, приводит к нарушению утилизации субстратов в окислительно-восстановительных реакциях, разобщению процессов окислительного фосфорилирования и дыхания, дефициту АТФ и ограничению всех энергозависимых реакций. В связи с этим усиление притока к ранее ишемизированным клеткам различных субстратов синтеза макроэргов не является фактором срочной восстановительной регенерации субклеточных фракций, в частности, митохондрий, так как проникающие с кровью субстраты не используются в должной мере или вообще не подвергаются метаболизму в аэробных реакциях. В то же время возможная активация анаэробного метаболизма усугубляет метаболический ацидоз и приводит к дальнейшей дестабилизации биологических мембран.

Развитие дезинтеграции, дезорганизации цитоплазматических, лизосомальных, митохондриальных и др. биологических мембран обеспечивается и активацией процессов липопероксидации, усугубляющейся в процессе реперфузии ишемизированных тканей.

При этом источниками свободных радикалов являются процессы липопероксидации, индуцируемые избыточной концентрацией ионов кальция, а также митохондрии с поврежденной внутренней мембраной, обеспечивающей утеч-

ку электронов и одноэлектронное восстановление кислорода с образованием супероксиданион - радикала. Свободные радикалы образуются при реперфузии ишемизированной ткани и в процессе взаимопревращений простагландинов, тканевого метаболизма катехоламинов, а также активации ксантиоксидазной системы.

Как указывалось выше, избыточное накопление кальция в ишемизированных структурах в период их реперфузии индуцирует активацию прокоагулянтных механизмов в окружающих, неповрежденных тканях, приводит к развитию тромбоза, эмболии сосудов с дальнейшим нарушением васкуляризации, трофики, оксигенации альтерированных структур.

Вышеизложенное делает очевидным большую значимость дестабилизации биологических мембран, нарушения электролитного баланса, энергообеспечения, коагуляционного гемостаза в механизмах развития гипоксического некролиза и осложнений постокклюзионной реперфузии тканей.

14.2. Возможность медикаментозной коррекции метаболических расстройств при гипоксиях различного генеза (эффективность применения цитофлавина)

Гипоксия как типовой патологический процесс является основным патогенетическим фактором метаболических и функциональных расстройств, возникающих как при системных нарушениях гемодинамики, в частности, при сердечной недостаточности, различных видах шока, коллаптоидных состояниях, при ДВС – синдроме, так и при локальных расстройствах регионарного кровотока и микроциркуляции в зоне развития воспаления, тромбоза, эмболии артериальных сосудов, длительного спазма и т.д.

Естественно, что гипоксия является неизменным спутником анемии различного генеза, стрессовых ситуаций, сопровождающихся интенсивным освобождением вазоконстрикторных гормонов и биологически активных соединений: норадреналина, глюкокортикоидов, вазопрессина, ангиотензина II, тромбосана и других. В связи с этим очевидно, что тяжесть течения многих заболеваний и их исход в значительной мере определяются степенью недостаточности оксигенации ткани и характером вторичных неспецифических метаболических расстройств в виде активации свободнорадикального окисления субстратов, нарушений кислотно-основного состояния организма, электролитного баланса, реологических свойств крови и ее коагуляционного потенциала.

Одним из наиболее значимых механизмов повреждения клеток в условиях гипоксии и реперфузии ишемизированных тканей является активация процессов липопероксидации, на подавление которых должна быть направлена комплексная терапия заболеваний, связанных с развитием гипоксии.

В клинической практике постоянно предпринимаются попытки использования в ком-

плексной терапии заболеваний, сопровождающихся развитием гипоксии, антигипоксантов и антиоксидантов.

В последние годы широкое распространение в терапии ряда заболеваний получил фармакологический препарат - цитофлавин.

Как известно, цитофлавин – комплексный препарат, разработанный научно-технологической фармацевтической фирмой «Полисан», включающий рибоксин, рибофлавин мононуклеотид, никотинамид, янтарную кислоту.

Остановившись на биологических эффектах отдельных компонентов цитофлавина, в частности, рибоксина, следует отметить, что указанное соединение является производным пурина, предшественником АТФ, обладает способностью активировать ферменты цикла Кребса, стимулирует синтез нуклеотидов. В то же время рибоксин является агонистом пуринэргических рецепторов, которые широко представлены не только в ЦНС, но и в органах ЖКТ, миокарде, в эндотелии коронарных артерий и других сосудов.

Установлено, что пуринэргические рецепторы являются частью лиганд-контролируемых ионных каналов и оказывают метаболическое действие через ГТФ-связанные белки, что приводит к образованию дополнительного количества энергии за счет активации гликолиза.

Показано, что цитофлавин обеспечивает интенсификацию гексокиназной системы, а также фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы и реакции карбоксилирования ПВК.

Таким образом, рибоксин, являясь одним из компонентов цитофлавина, обеспечивает ряд системных биологических эффектов, характеризующихся, в частности:

1. Индуцированной гиперполяризацией мембран клеток;
2. Неконкурентным антагонизмом НМДА к рецепторам;
3. Вазо- и коронародилатирующим действием;
4. Хроно-инотропным эффектом;
5. Седативным, анксиолитическим действиями;
6. Метаболотропным эффектами;
7. Моделированием поведенческих актов.

Другим компонентом цитофлавина является мононуклеотид рибофлавина, обеспечивающий сохранение и поддержание окислительно-восстановительных реакций, регулируемых флавиновыми коферментами. Среди последних особого внимания заслуживает глутатионредуктаза, восстанавливающая пул глутатиона – важнейший компонент антиоксидантной системы клеток. Рибофлавин входит в состав дыхательных ферментов митохондрий (глутарил – КоА-дегидрогеназы, саркозиндегидрогеназы, электронпереносящих флавопротеинов, НАДН – дегидрогеназы и других), которые способны обеспечивать регенерацию НАД. Это свойство имеет отношение к ЦТК, так как сдвиг отноше-

ния НАДН/НАД в левую сторону является одним из важнейших факторов в ингибировании некоторых из его реакций. Отметим, что флавиновые ферменты участвуют и в реализации активности сукцинатдегидрогеназы и потребления сукцината через метаболические шунты.

Биологическая активность цитофлавина в значительной мере определяются наличием в его составе никотинамида – амидного метаболита никотиновой кислоты – прекурсора коферментов дегидрогеназ (НАД и НАДФ). Соотношение НАДН/НАД является главным регуляторным механизмом ЦТК и отчасти – окислительного фосфорилирования.

Важным компонентом цитофлавина является янтарная кислота – эндогенный субстрат клетки. В условиях гипоксии ее действие реализуется в ЦТК и окислительном фосфорилировании.

Так, янтарная кислота ускоряет оборот дикарбоновой части ЦТК (сукцинат- фумарат - малат) и снижает концентрацию лактата, что очень важно при ее сочетании с рибоксином, и тем самым усиливает энергообеспечение клетки.

В то же время введение экзогенного сукцината обеспечивает усиление фосфорилирования белков вследствие субстратной активации тропного фермента. Янтарная кислота усиливает потребление кислорода тканями и улучшает тканевое дыхание за счет активации транспорта электронов в митохондриях, воссоздания протонного градиента на их мембранах и смещения кривой диссоциации оксигемоглобина вправо.

Как известно, интенсивность окисления сукцината зависит от его концентрации в клетке, а также от присутствия активаторов биотрансформации янтарной кислоты, т.е. от наличия предшествующих сукцинату и следующих после него биохимических субстратов. Это очень важное положение для практического применения цитофлавина в сочетании с препаратами других фармакологических групп. При низких и средних концентрациях сукцината восстанавливается пул НАД, при высоких – возникает сукцинатоксидазное окисление, возрастает антиоксидантная функция системы глутатиона.

В условиях гипоксии сукцинат (входящий в состав цитофлавина) может поглощаться через альтернативный метаболический путь сукцинатоксидазной системой с последующим потреблением янтарной кислоты в дыхательной цепи митохондрий.

Установлено участие сукцината в ресинтезе эндогенной ГАМК через α – кетоглutarовую кислоту и янтарный полуальдегид (в нервной ткани). ГАМК – эргические системы относятся к тропотропным (тормозным) системам ЦНС, противодействующим эрготропным. В совокупности с рибоксином и никотинамидом это свойство янтарной кислоты расширяет возможности

применения цитофлавина в качестве неконкурентного антагониста НМДА – рецепторов и создает основу для его назначения в терапии не только острых состояний, но и хронических дегенеративно – дистрофических неврологических и сердечно – сосудистых заболеваний, астенических и абстинентных синдромов, в основе которых лежит эксайтотоксичность.

Вышеуказанные фармакологические эффекты цитофлавина, сочетающего в себе свойства антиоксиданта, антигипоксанта и мембранопротектора, обеспечили его широкое применение в последние годы в клинической практике, в частности, при лечении ишемического поражения миокарда и структур головного мозга.

Описана достаточно высокая эффективность использования цитофлавина при ишемическом инсульте, при тяжелых формах гипоксии в случае отравления нейротропными ядами, при хронических цереброваскулярных заболеваниях, при дисциркуляторной энцефалопатии, в постинсультном периоде ишемического нарушения мозгового кровообращения, при ишемическом поражении миокарда, а также при интраоперационной защите миокарда в коронарной хирургии на работающем сердце.

Список литературы

1. Нормальная физиология: учебник / под ред. А.В. Завьялова, В.М. Смирнова. – 2011. – 368 с.
2. Нормальная физиология: учебник / Н.А. Агаджанян, Н.А. Барабаш, А.Ф. Белов [и др.] / под ред. проф. В.М. Смирнова. – 3-е изд. – М.: Издательский центр «Академия», 2010. – 480 с.
3. Нормальная физиология: учебник / Н.А. Агаджанян, Н.А. Барабаш, А.Ф. Белов [и др.] / под ред. проф. В.М. Смирнова. – 4-е изд. – М.: Издательский центр «Академия», 2014. – 480 с.
4. Физиология человека / В.Ф. Киричук, О.Н. Антипова, Н.Е. Бабиченко [и др.] / под ред. проф. В.Ф. Киричука – 2-е изд. – Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2009. – 343 с.
5. Патологическая физиология: учебник / под общ. ред. В.В. Моррисона, Н.П. Чесноковой. – 4-е изд. – Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2009. – 679 с.
6. Литвицкий П.Ф. Патолофизиология: учебник. – 4-е изд. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 496 с.
7. Литвицкий П.Ф. Патолофизиология: учебник. – 5-е изд. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2016. – Т. 1. – 624 с.
8. Патолофизиология: учебник / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 848 с.
9. Патолофизиология: учебник / И.А. Воложин [и др.] / под ред. И.А. Воложина, Г.В. Порядина. – М.: Издательский центр «Академия», 2006. – Т.2 – 256 с.
10. Патолофизиология: курс лекций: учебное пособие / под ред. Г.В. Порядина. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2014. – 592 с.
11. Патологическая физиология: учебник / Н.Н. Зайко, Ю.В. Быць, А.В. Атаман [и др.] / под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быць. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс – информ, 2008. – 644 с.
12. Кассиль В.Л. Острый респираторный дистресс-синдром и гипоксемия. – М.: Медпресс-информ, 2014. – 144с.
13. Клиническая патофизиология. В.А. Алмазов, Н.Н. Петрищев, Е.В. Шляхто [и др.]. – М.: ВУНМЦ, 1999.
14. Патолофизиология. Основные понятия / под ред. А.В. Ефремова. – М.: Медицина, 2010. – 256с.
15. Патолофизиология органов дыхания /Е.А. Коган, Г.Г. Кругликов, В.С. Пауков [и др.] / под ред. акад. РАЕН, проф. В.С. Паукова. – М.: Литтера, 2013. – 272 с.
16. Патолофизиология сердечно-сосудистой и дыхательной систем / под редакцией Н.П. Чесноковой. – Саратов, 2006 г.
17. Сафонов В.А., Миняев В.И., Полуниин И.Н. Дыхание. – М., 2000.