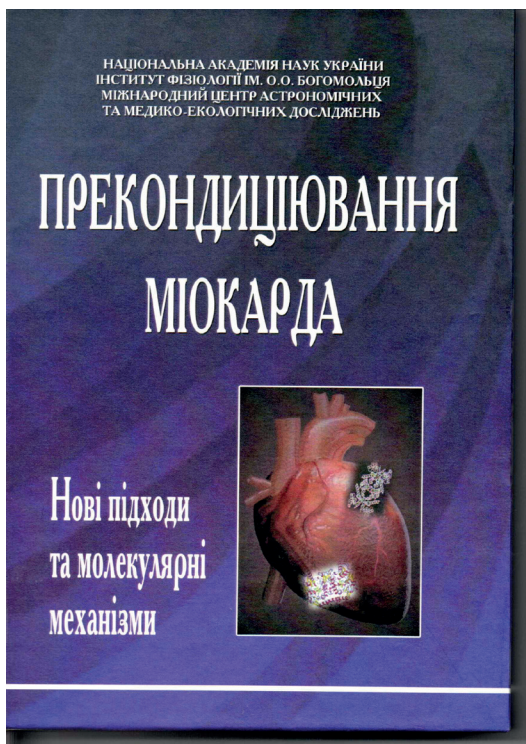


РЕЦЕНЗІЯ монографії «Прекондиціонування міокарда: нові підходи та молекулярні механізми» під ред. А.Г. Портниченко (Київ, 2019. – 271 с.)



Незважаючи на інтенсифікацію наукових, клінічних та соціальних програм, спрямованих на обмеження поширеності серцево-судинних захворювань та зменшення смертності від них, ця проблема нині залишається вкрай недостатньо вирішеною. Серед новітніх підходів до лікування та попередження інфаркту міокарда значну цікавість становлять методи кардіопротекції за допомогою пре- або посткондиціонування міокарда, розробці яких приділено значну увагу патофізіологів і кардіологів світового рівня. У рамках цієї проблеми визначення клітинних і молекулярних механізмів розвитку preconditioning може бути засадою розвитку фундаментального розуміння процесів ушкодження і захисту клітин міокарда при інфаркті, з одного боку, та розробки підходів для його фармакологічного та немедикаментозного лікування, з іншого.

З цих позицій безсумнівно актуальною є представлена робота, в якій розроблено

теоретичне підґрунтя, методичні підходи до відтворення preconditioning в експерименті на тваринах, досліджено вікові особливості його розвитку, ефекти на різних рівнях структурної організації – від органного до субклітинного і молекулярного. Монографія присвячена вирішенню теоретичних і практичних проблем, які досі не були достатньо охарактеризовані, а саме, обґрунтуванню загальних теоретичних положень щодо індукції і розвитку preconditioning, покращенню ефективності його відтворення, визначенню ролі великого спектра молекулярних факторів у механізмах кардіопротекції при preconditioning, а також зв'язку механізмів preconditioning і ремоделювання міокарда, що становить іншу важливу клінічну проблему.

Видання є результатом значної теоретичної роботи, яка дала змогу представити нову класифікацію індукторів preconditioning, створити теоретичні підходи, в тому числі математичну концепцію розвитку preconditioning в клітинах-мішенях. На цій підставі розроблено нові моделі немедикаментозної індукції preconditioning, котрі є придатними для використання в клініці. Серед них слід відзначити оригінальний метод гіпоксичного preconditioning, який не тільки показав найкращі кардіопротекторні ефекти серед трьох розроблених і досліджених авторами підходів, але й надав можливість висвітлити механізми раніше визначеної проф. А.З. Колчинською «конструктивною» дією гіпоксії, котрі мають клітинне і мітохондріальне підґрунтя. Зокрема, встановлено, що позитивні ефекти гіпоксичного preconditioning спрямовані на посилення скоротливої функції серця і попередження аритмій при інфаркті, а також зменшують його розмір і морфологічні прояви. Вперше показано, що з віком втрачається сприятлива дія preconditioning на систолічну і діастолічну функцію серця, що корелює з пригніченням індукції медіатор-

них білків. У дослідженнях на ізольованому серці з використанням блокаторів детально охарактеризовано механізми функціональних і структурних кардіопротекторних ефектів пізнього прекодиціонування, залежні від індукційної NO-синтази (iNOS), циклооксигенази, аргінази, K_{ATP} - і K_{Ca} -каналів кардіоміоцитів та мітохондрій.

На підставі значного масиву молекулярних досліджень вперше виявлено відмінності експресії медіаторних білків iNOS, ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і Mn-вмісної супероксиддисмутази (MnSOD), шаперонів HSP70 і HSP60, структурних білків дистрофіну і кавеоліну-3, медіатора запалення 5-ліпоксигенази в лівому і правому шлуночках серця. Охарактеризовано динаміку їх експресії при ішемічно-реперфузійному ушкодженні серця після прекодиціонування. Це дало змогу виявити обмеження надмірної експресії та активації медіаторних білків, зокрема iNOS, а також прозапального фермента 5-ліпоксигенази при ішемії-реперфузії, що підтримує кардіопротекторний ефект прекодиціонування. Вперше встановлено особливості активації субодиниць гіпоксія-індукційного фактора (HIF) -1α і -3α , скафолд-протеїнів дистрофіну і кавеоліну-3 при пізньому прекодиціуванні. Охарактеризовано роль інсуліноподібного фактора росту IGF-1 та його кофактора HSP60, кіназ Akt і GSK-3 β у сигнальних, медіаторних та ефекторних механізмах пізнього прекодиціування, в тому числі на різних стадіях гіпоксичного ремоделювання міокарда.

Таким чином, представлена робота послідовно розглядає теоретичні положення та їх експериментальне підтвердження, з одного боку. З іншого боку, функціональні та морфологічні прояви кардіопротекції, викликані прекодиціуванням, в наступних розділах роботи співставлені з динамікою експресії 16 генів та білків, що дає змогу обґрунтувати перебіг зазначених процесів на молекулярному рівні. І нарешті, визначення змін молекулярних процесів при розвитку

ремоделювання характеризує тривале перетворення захисних механізмів серцевого м'яза, що надає можливість авторам визначити місце механізмів прекодиціування в процесі адаптації. Така логічна послідовність розгляду проблеми і представлення матеріалу підкреслює цілісність цієї роботи і значно поглиблює її наукову цінність.

У першому розділі викладені сучасні уявлення про феномен прекодиціування міокарда та відомі механізми його розвитку. Другий розділ присвячений розгляду поняття фенотипової кардіопротекції, в тому числі патогенетичним і компенсаторним механізмам ремоделювання міокарда. Наведено відомості про молекулярні фактори, які можуть бути задіяні в кардіопротекції при прекодиціуванні і ремоделюванні міокарда.

Результати власних досліджень авторів викладено у 6 розділах. У першому з них А.Г. Портниченко сформульовано теоретичне обґрунтування, математичні положення, які характеризують процеси індукції і розвитку прекодиціування. Цей розділ досить нетрадиційний для праць медичного профілю. Сформульовані гіпотеза та теоретичні положення з використанням математичного апарату та теорії інформації Шеннона мають безсумнівну наукову цінність та можуть бути підставою для подальшої розробки. Надалі автор наводить нову класифікацію індукторів прекодиціування, розроблену з використанням фундаментальних критеріїв розподілу індукторів замість раніше використовуваних клінічних. Це також поглиблює розуміння механізмів прекодиціування та оптимізує підходи до їх пошуку. На цій підставі пропонується три моделі індукції прекодиціування, вивчені в експериментальній частині роботи.

У наступних двох розділах описано результати експериментальної роботи групи авторів щодо функціональних ефектів прекодиціування з використанням трьох способів індукції, два з яких застосовано з різною тривалістю впливу. Крім того, порівняно функціональні ефекти цих способів преко-

диціонування у молодих шурів, тварин зрілого і старого віку. Вирізняє залежність індукції прекодиціонування від тривалості впливу, а також більший протекторний вплив гіпоксичного прекодиціонування на скоротливу функцію серця і розвиток аритмій, ніж гіпертермічного або ендотоксичного прекодиціонування. В онтогенетичних дослідженнях показано важливі зміни: зменшення протекторного впливу прекодиціонування на систолічну функцію серця у зрілому віці та на діастолічну – у старому. Результати дослідження на моделі ізольованого серця з використанням блокаторів характеризують медіаторні та ефекторні механізми функціональної кардіопротекції.

Наступний, шостий розділ присвячено оцінці пошкодження міокарда при ішемії-реперфузії та протекторного впливу прекодиціонування. З використанням біохімічних методів виявлено зменшення некрозу та апоптозу клітин серця тварин після прекодиціонування. Морфометрично визначено зменшення розміру інфаркта, а електронномікроскопічні методи засвідчили краще збереження ультраструктури міокарда, особливо виражене після застосування гіпоксії. Значну увагу привертають динамічні зміни мітохондріального апарату, які потужно стимулюються прекодиціуванням і покращують синтез АТФ у разі ішемії, що є одним з ключових факторів виживання пошкоджених клітин. Треба відзначити, що морфологічні дослідження підтверджують переважно шкідливу роль iNOS в перебігу інфаркта і, навпаки, протекторну роль фермента, якщо застосували прекодиціування.

Обґрунтування цих даних наведено у 7-му розділі на підставі результатів молекулярних досліджень. Виявлено швидке обмеження експресії та активності iNOS при ішемії та реперфузії прекодиціуваного серця. Індукція цих інгібіторних механізмів, на думку авторів, відбувається одночасно з індукцією медіаторних білків прекодиціування. Наведені далі результати вказують на можливу роль інгібіторної субодиниці HIF-3 α та білків

теплого стресу HSP70 в опосередкованні гальмівної регуляції медіаторних білків.

Крім виявлення інгібіторних ланок механізмів прекодиціування, встановлено інший важливий ефект, а саме, сприятливу зміну співвідношення експресії eNOS/iNOS при реперфузії серця внаслідок гіпоксичного прекодиціування.

Слід відмітити, що широкий спектр досліджених молекулярних чинників, в тому числі їх внутріклітинного розподілу, дав змогу різноманітно характеризувати протекторні механізми. Зокрема, вперше виявлено антизапальний вплив прекодиціування внаслідок попередження індукції та транслокації 5-ліпоксигенази при реперфузії. Збереження цитоскелета кардіоміоцитів завдяки підтриманню мембранного пулу дистрофіну попереджує некротичне пошкодження клітин при реперфузії.

Результати молекулярних досліджень, описані у 8-му розділі, обґрунтовують посилення при прекодиціуванні протекторних механізмів, опосередкованих Akt/eNOS, які можуть підтримуватися формуванням дистрофін/кавеолін-3-вмісних білкових комплексів, а також індукції антиоксидантного фермента MnSOD. Дослідження ремодельованого міокарда виявили, що механізм IGF-1/HSP60/Akt бере участь у розвитку гіпертрофії, однак це супроводжується редукцією участі останньої в цитопротекторних механізмах. Натомість спостерігається зсув клітинних реакцій в бік GSK-3 β -опосередкованих антигіпертрофічних ефектів та апоптозу. Ремодельовання міокарда також супроводжується виснаженням дистрофінопосередкованих захисних механізмів. Таким чином, у гіпертрофованому міокарді змінюється експресія сигнальних білків та їх просторова і функціональна регуляція, що спричинює перебудову кардіопротекторних механізмів.

На підставі узагальнення серії досліджень в останньому розділі А.Г. Портниченко завершено формулювання власних теоретичних положень щодо перебігу і механізмів прекодиціування, а також окреслено можливі напрямки подальших досліджень. Результати

узагальнено в детальній схемі міжмолекулярної взаємодії при прекодиціюванні, а також схемі зв'язку механізмів прекодиціювання і ремоделювання міокарда.

Монографія представляє великий обсяг досліджень, виконаних на сучасному науковому рівні, які мають безперечну наукову і практичну цінність, та їх логічне теоретичне узагальнення. На підставі викладеного рекомендую рецензовану монографію «Прекондиціювання міокарда: нові підходи та

молекулярні механізми» як фундаментальну наукову працю, яка може бути корисною патофізіологам, фізіологам, кардіологам та студентам ВНЗ медико-біологічного профілю.

Завідувач відділу фізіології кровообігу
Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця
НАН України, чл.-кор. НАН України,
доктор медичних наук, професор
В.Ф. Сагач