Кінцеві продукти глікування та їхні рецептори при серцево-судинних захворюваннях

Кінцеві продукти глікування (КПГ) – гетерогенна група речовин, що утворюються при взаємодії цукрів і активних карбонільних сполук із білками й ліпідами. А.І. Шевцова та В.А. Ткаченко (Дніпровська медична академія МОЗ України) розглянули роль КПГ та їхніх рецепторів у патогенезі й діагностиці серцево-судинних захворювань (ССЗ), не пов'язаних із цукровим діабетом (ЦД). Представляємо до вашої уваги огляд даного матеріалу, опублікованого у журналі Гродненського державного медичного університету Білорусі (2019; Т. 17, № 1: 11-16).

КПГ – група сполук, які формуються при взаємодії білків, нуклеїнових кислот і амінофосфоліпідів із редукувальними цукрами або активними карбонільними сполуками (АКС). Традиційно утворення й токсичні ефекти КПГ і АКС в організмі людини пов'язували із тривалою гіперглікемією, зумовленою ЦД. Однак роботи останніх років свідчать про значно ширший спектр патологічних станів, асоційованих із накопиченням цих продуктів. Показано, що концентрація КПГ збільшується при старінні організму, запаленні й нефропатії, атеросклерозі, нейродегенеративних та інших захворюваннях (Lingelbach et al., 2000; Petrica et al., 2015; Deluyker et al., 2017; Li et al., 2012).

Шляхи утворення і метаболізм КПГ

Джерелом КПГ в організмі можуть бути харчові продукти, що пройшли обробку при високій температурі (екзогенні КПГ), а також обмінні процеси, які здатні призвести до утворення ендогенних КПГ. Найбільшу частку в формування останніх вносять реакції неферментативного глікування, утворення АКС у процесі метаболізму глюкози і окислювальний стрес. Відомо, що неферментативне глікування починається з формування основ Шиффа та продуктів Амадорі при взаємодії глюкози або фруктози з аміногрупами радикалів амінокислот, азотистих основ і фосфоліпідів. У процесі наступних реакцій розщеплення, дегідратації, окислення і конденсації ці ранні продукти глікування перетворюються на стабільні КПГ. Продукти гліколізу – гліцеральдегідфосфат і діоксиацетонфосфат – можуть перетворюватися на такі АКС, як гліоксаль і метилгліоксаль. Ці речовини метаболізуються повільніше, а їхня реактогенність щодо взаємодії з білками у 10-20 тис. разів перевищує таку глюкози і фруктози (Лозінська, 2012).

Крім гліколітичного розпаду глюкози, джерелом АКС може бути поліоловий шлях перетворення глюкози, який відбувається під дією альдозоредуктази, що містить нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФ) і сорбітолдегідрогенази, у складі якої є нікотинамідаденіндинуклеотид. У нормальних умовах цей шлях незначущий і метаболічно спрямований на утворення фруктози та синтез глюкозаміну. Однак при патологічних станах суттєва частка глюкози залучається до процесу, що призводить до утворення таких АКС, як глюкозон і дезоксиглюкозон із наступним формуванням КПГ (Lorenzi et al., 2007).

Також АКС можуть утворитися при активації окислення ліпідів і нуклеотидів, у процесі метаболізму кетонових тіл, при розпаді треоніну та гліцину (Vistoli et al., 2013). АКС інактивуються за участю глутатіону та специфічних ферментів: гліоксалаз I і II, альдегіддегідрогеназ і редуктаз. Порушення їхньої активності призводить до накопичення КПГ-модифікованих білків і погіршення функцій останніх.

Глікування відбувається в усіх тканинах і біологічних рідинах організму людини: навіть за нормальних фізіологічних умов від 1 до 5% білків містять КПГ-модифіковані ділянки. Такі білки розпізнаються убіквітин-протеасомною системою та піддаються протеолізу з утворенням глікованих пептидів і модифікованих амінокислот. Деградація внутрішньоклітинних КПГ-модифікованих білків може відбуватися також під дією лізосомальних ферментів, а позаклітинних – матриксних металопротеїназ. Продукти гідролізу надходять у кров і елімінують переважно з сечею. При порушенні їхнього виведення збільшується вміст КПГ у крові й різних тканинах, зокрема серцевому м'язі та паренхімі нирок (Rabbani, Thornalley, 2015).

Рецептори КПГ

Метаболізм КПГ не обмежується їхнім утворенням і виведенням. Циркулюючі КПГ зв'язуються з рецепторами й активують у клітинах цілу низку сигнальних систем, відповідальних за імунні й запальні реакції, процеси апоптозу, проліферації та клітинної міграції (Schmidt et al., 2000).

Окрім того, виявлені ще кілька типів КПГ-зв'язувальних рецепторів, що позначаються як AGER, серед яких особливе місце займає комплекс AGE-R3/galectin-3. Він забезпечує процеси міграції, адгезії, зростання і диференціювання клітин, а також модуляції імунної відповіді (Pricci et al., 2000). Показано, що комплекс AGE-R3/galectin-3 разом зі специфічними рецепторами КПГ (RAGE) беруть участь у диференціюванні гладких м'язів судин і розвитку атеросклеротичних змін судинного ендотелію (Menini et al., 2013).

Рецептори КПГ наявні на поверхні клітин практично всіх тканин. Зв'язування КПГ із рецепторами не тільки призводить до їхньої деградації, але й спричиняє включення різних механізмів внутрішньоклітинної сигналізації, що регулюють транскрипцію генів цитокінів, хемокінів та їхніх рецепторів, молекул адгезії, матриксних металопротеїназ, а також проліферацію, диференціювання, виживання і міграцію клітин, фагоцитоз і автофагію. Варто підкреслити, що сигнальні шляхи, що активуються, і наслідки взаємодії КПГ із RAGE залежать від типу клітини, ідентичності та локальної концентрації лігандів, тому патологічні ефекти КПГ слід розглядати у контексті їхнього специфічного впливу на певні клітини і тканини (Ott et al., 2014; Xue et al., 2016). Порушення рівноваги в системі КПГ-RAGE провокує карбонільний стрес і супроводжується патологічними змінами у різних тканинах.

Рецептор-незалежні кардіотоксичні ефекти КПГ

У низці досліджень показано, що карбонільний стрес супроводжується дисфункцією мітохондріальних білків, збільшенням утворення активних форм кисню і порушенням взаємодії клітин з екстрацелюлярним матриксом (Neviere et al., 2016; Rabbani, Thornalley, 2014). Останнє пояснюється тим, що позаклітинне накопичення КПГ викликає зміни структури і функцій компонентів матриксу. Так, КПГ-модифікації колагену I типу змінюють його здатність зв'язувати розчинні білки плазми, зокрема ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) й імуноглобуліни G, внаслідок чого розвивається проатерогенний стан (Ahmad et al., 2013). Глікування білків базальної мембрани спричиняє утворення поперекових зшивок, потовщення базальної мембрани, зниження еластичності судинної стінки і прискорення розвитку атеросклерозу (Aronson, 2003). Нещодавно встановлено особливу роль високомолекулярних КПГ (ВМКПГ) у розвитку кардіоваскулярних порушень. В експериментальних дослідженнях показано, що ін'єкції ВМКПГ викликали серцеву дисфункцію у щурів, що характеризувалася гіпертрофією стінки, збільшеною сферичністю серця, зниженням його скоротливості при збереженні фракції серцевого викиду. Тривала інфузія ВМКПГ індукувала виразний фіброз серця (Li et al., 2012; Deluyker et al., 2016).

Погіршення функції ендотелію при карбонільному стресі може бути викликане не лише змінами його структурних білків, але й порушенням їхньої взаємодії з протеїнами плазми. Так, у дослідах *in vitro* показано, що інкубація ендотеліальних клітин із глікованим альбуміном призводить до зменшення метаболічної та проліферативної активності, життєздатності клітин ендотелію, посилення їхніх прокоагулянтних властивостей та активації запальних реакцій (Khan et al., 2015).

Довідка «ЗУ»

КОРВІТИН («БХФЗ», Україна) – препарат, що успішно застосовують, зокрема, як кардіопротектор при гострому порушенні коронарного кровообігу та інфаркті міокарда, гострій і хронічній серцевій недостатності, для лікування та профілактики реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих на облітерувальний атеросклероз черевної аорти, периферичних артерій тощо. До складу лікарського засобу входить комплекс кверцетину з повідоном.

Кверцетин має властивості модуляторів активності ферментів, що беруть участь у деградації фосфоліпідів (фосфоліпаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), які впливають на вільнорадикальні процеси і відповідають за біосинтез у клітинах оксиду азоту, протеїназ та ін. Кверцетин дозозалежно підвищує рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, що пояснює його кардіопротекторну дію при ішемічному і реперфузійному ураженні міокарда. Він також чинить антиоксидантну та імуномоделювальну дію, знижує вироблення цитотоксичного супероксид-аніону, нормалізує активацію субпопуляційного складу лімфоцитів і рівень їхньої активації. Кверцетин гальмує продукцію протизапальних цитокінів інтерлейкінів-1/-8, відтак сприяє зменшенню об'єму некротизованого міокарда і посиленню репаративних процесів. Механізм захисної дії кверцетину також пов'язаний із запобіганням підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію у тромбоцитах та активації їхньої агрегації з гальмуванням процесів тромбогенезу.

Кверцетин практично нетоксичний. Крім того, він сам чинить антитоксичний ефект, зокрема, може захищати міокард від шкідливої дії ацетальдегіду (Зупанець та співавт., 2011).

Карбонільний стрес і утворення КПГ викликають також структурно-функціональні зміни факторів згортання крові, таких як антитромбін III, тромбомодулін, проконвертин і фактор Віллебранда. При цьому створюються умови для формування прокоагулянтного стану системи гемостазу. КПГ також впливають на стабілізацію фібринового згустка (Ott et al., 2014).

КПГ-модифікації призводять до зміни властивостей ліпопротеїнів крові. Так, модифікація ЛПНЩ метилгліоксалем індукує їхнє перетворення на дрібні, щільніші частинки з високою афінністю до сульфатованих протеогліканів артеріальної стінки (Rabbani et al., 2011). З іншого боку, метилгліоксаль викликає реструктуризацію апопротеїну A1, що зумовлює збільшення маси ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), зниження їхньої стабільності і зменшення часу напіввиведення (Godfrey et al., 2014). Такий різноспрямований ефект метилгліоксалю на ЛПНЩ і ЛПВЩ спричиняє розвиток атеросклерозу.

Шкідливу дію КПГ на кардіоміоцити пов'язують також з активацією запалення та індукцією апоптозу – процесів, патогенетично асоційованих із розвитком атеросклерозу і гострого інфаркту міокарда. Показано, що розрив атеросклеротичної бляшки супроводжується вивільненням у кров медіаторів запалення і корелює зі збільшенням у судинному руслі вмісту АКС і КПГ, зокрема метилгліоксалю і карбоксиметиллізину. Імуногістохімічні дослідження виявили накопичення КПГ переважно в макрофагах навколо некротичної кори пошкодженої атеросклеротичної бляшки та їхню колокалізацію з каспазою-3. При цьому вміст матричної рибонуклеїнової кислоти, що кодує експресію гліоксалази – основного ензиму детоксикації КПГ, у пошкодженій бляшці був на 13% меншим, ніж у стабільній (Hanssen et al., 2014).

Рецептор-залежні ефекти КПГ, що призводять до розвитку ССЗ, зумовлені активацією процесів запалення, апоптозу, ангіогенезу, кальцифікації та генерації АФК в ендотеліоцитах, клітинах гладкої мускулатури, моноцитарно-макрофагальної системи і тромбоцитах. Ще у 90-х рр. XX ст. встановлено, що зв'язування КПГ, особливо карбоксиметиллізину, з RAGE на поверхні моноцитів індукує продукцію інтерлейкіну 1, фактора некрозу пухлини, а також інсуліноподібного фактора росту, що веде до посилення запальних реакцій і процесів хемотаксису (Ramasamy et al., 2012). Запальні реакції провокують відкладення кальцію в судинному руслі й серцевій тканині, причому характер кальцифікації залежить від типу рецептора, з яким зв'язуються КПГ. Показано, що мікрокальцифікація зумовлює формування атеросклеротичної бляшки, тоді як макрокальцифікація перешкоджає запаленню і стабілізує її (Pugliese et al., 2015).

Інгібітори карбонільного стресу в лікуванні ССЗ

Дотепер накопичилася достатня кількість даних, які свідчать про перспективність застосування інгібіторів карбонільного стресу в лікуванні ССЗ. Особливий інтерес представляють біофлавоноїди, один з яких – кверцетин – широко використовують у кардіології. Крім антиоксидантної активності, він може дозозалежно пригнічувати утворення КПГ шляхом зв'язування АКС; при цьому комплекси кверцетин-АКС зберігають антиоксидантну активність (Li et al., 2014). У низці досліджень продемонстровано, що ці ефекти кверцетину зумовлені його здатністю регулювати експресію та активність ферментів, що нейтралізують активні карбонільні сполуки (Liu et al., 2017). Хороші результати показав Корвітин – водорозчинний препарат кверцетину (Tkachenko et al., 2018).

Статини та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту також знижують токсичні ефекти КПГ – пригнічують експресію RAGE і підвищують рівень розчинних рецепторів до цих продуктів (Prasad, Tiwari, 2017). Встановлено, що допроцедурна терапія статинами зменшує ризик некротизованих тканин після реваскуляризації завдяки їхній здатності збільшувати поглинання КПГ і АФК розчинними рецепторами, а також пригнічувати синтез матриксних металопротеїназ, відповідальних за розрив атеросклеротичних бляшок (Paradela-Dobarro et al., 2013). Отримано перші позитивні результати при використанні рекомбінантних sRAGE у лікуванні запальних хвороб і ССЗ (Lee et al., 2018). Нещодавно стала доступною робота, в якій обговорюються кардіопротекторні властивості сульфатованих полісахаридів і гліциризину. В основі їхньої дії лежить здатність пригнічувати димеризацію RAGE та їхнє зв'язування з лігандами, що викликають запальну відповідь (Rouhiainen et al., 2018).

Таким чином, інгібування процесів утворення КПГ та їхньої взаємодії з RAGE при одночасному збільшенні циркулюючих рецепторів до КПГ відкривають нові перспективи в лікуванні запальних захворювань і ССЗ.

Підготувала ***Олена Коробка***

КОРВІТИН

КОЛИ НЕМАЄ ЧАСУ НА РОЗДУМИ

ЧИНИТЬ КАРДІОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ І РЕПЕРФУЗІЙНОМУ УРАЖЕННІ СЕРЦЯ

ВПЛИВАЄ НА ЗМЕНШЕННЯ ЗОНИ НЕКРОТИЗОВАНОГО МІОКАРДА

НОРМАЛІЗУЄ ЦЕРЕБРАЛЬНУ ГЕМОДИНАМІКУ ПРИ ІШЕМІЧНИХ УРАЖЕННЯХ

ЗМЕНШУЄ КОЕФІЦІЄНТ АСИМЕТРІЇ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

МАЄ АНТИОКСИДАНТНІ ТА КАПІЛЯРОСТАБІЛІЗУЮЧІ ВЛАСТИВОСТІ

БХФЗ bcpp
www.bcpp.com.ua

Коротка інформація про лікарський засіб КОРВІТИН® Склад: 1 флакон містить корвітину, який є комплексом кверцетину з повідоном, 0,5 г. **Лікарська форма.** Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Капіляростабілізуючі засоби. Код АТС C05C X. **Показання.** Комплексна терапія при: інфаркті міокарда; декомпенсації ХСН; ішемічному інсульті; транзиторних ішемічних атаках. Лікування та профілактика реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти та периферичних артерій. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до кверцетину та/або до інших компонентів препарату; підвищена чутливість до препаратів з Р-вітамінною активністю; виражена артеріальна гіпотензія. **Спосіб застосування та дози.** Вводити в/в краплинно (дозування див. в інструкції до медичного застосування). **Побічні реакції:** запаморочення, головний біль, заніміння язика, озноб, шум у вухах, збудження або загальна слабкість; свербіж, анафілактичний шок; гіперемія обличчя, біль за грудиною, утруднене дихання, зміни у місці введення. При швидкому в/в введенні або в комбінації з органічними нітратами можливе виникнення тимчасової помірної артеріальної гіпотензії. **Упаковка.** По 5 флаконів у касеті, по 1 касеті у пеналі. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.П.МОЗ України № UA/8914/01/01 від 26.04.2018. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Виробник:** ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» ,Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41- 23; (044) 497-71- 40.