

# Рецензія на монографію «Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца»

за редакцією академіка НАН України О.О. Мойбенка, д.м.н. В.Є. Досенка, д.м.н., проф. О.М. Пархоменка

Досягнення експериментальної і клінічної кардіології є тим фундаментом, розбудова якого забезпечує прогрес у лікуванні найбільш поширеної патології сьогодення – захворювань серцево-судинної системи. Незважаючи на великі успіхи, пов'язані з вдосконаленням методів діагностики, впровадженням нових лікарських засобів високоспецифічної дії, безліч питань щодо базових фундаментальних аспектів проблеми залишаються нез'ясованими і потребують їх розв'язання на новому рівні осмислення.

У цьому контексті важливою науковою подією є публікація монографії за редакцією академіка НАН України О.О. Мойбенка, доктора мед. наук В.Є. Досенка та професора О.М. Пархоменка «Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца» (К.: Наукова думка, 2008. – 518 с).

Слід відзначити, що за останні десятиріччя, особливо з 80-х років минулого століття, поступово формувалася нова концепція щодо участі ендогенних молекулярних механізмів у патогенезі гострої ішемії та інфаркту міокарда, з одного боку, і кардиопротекції – з другого. Суть цих уявлень базується на тому, що зовнішні патогенні впливи є пусковим фактором ендогенних регуляторних механізмів (за умов норми). За умов патології має місце інтенсифікація та пролонгація їх дії і формування патологічного процесу. Цим ендогенним патологічним факторам протистоять так звані ендогенні механізми кардиопротекції, які сформувалися в процесі еволюції і адаптації до умов зовнішнього середовища. Саме детальному аналізу ендогенних кардиопротекторних механізмів, які притаманні організму людини та тварин при розвитку ішемії та інфаркту міокарда, присвячена рецензована книга.

У ній підсумовані експериментальні дослідження співробітників відділу загальної та мо-

лекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (керівник відділу академік НАН України О.О. Мойбенко) та відділу реанімації та інтенсивної терапії Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» АМН України (керівник відділу доктор мед. наук, професор О.М. Пархоменко).

Видання складається з 10 окремих розділів (глав), кожний з яких написаний групою дослідників і торкається різних аспектів проблеми. В цілому розділи становлять єдину монографію, що висвітлює масштабний багатоконпонентний підхід до питання ендогенних механізмів кардиопротекції. На сьогодні книга не має аналогів у всесвітній медичній літературі.

**У вступі** (автор О.О. Мойбенко) слушно підкреслюється соціальна значущість проблеми гострого інфаркту міокарда (ГІМ) як патологічного процесу. Саме високий рівень захворюваності та смертності від серцево-судинної патології обумовлює необхідність глибоких наукових розробок проблеми – від вивчення патогенетичних механізмів розвитку ГІМ до побудови загальної обґрунтованої концепції його патогенезу та на її основі розробки шляхів і нових підходів до лікування цієї тяжкої хвороби.

Всі подальші глави книги висвітлюють уявлення, що склалися майже за 20-річний період досліджень, – а саме концепцію про ендогенні механізми, які можна одночасно розглядати і як фактори розвитку патологічного процесу, і як фактори кардиопротекції. У своїй концепції автори книги спираються на передбачення проблеми очима одного з фундаторів патофізіологічної науки в Україні – академіка О.О. Богомольця – а саме тезу про ендегенез розвитку патологічних станів та механізмів захисту.

Весь матеріал висвітлено логічно і послідовно – від розгляду механізмів клітинної смерті при

ішемії-реперфузії і інфаркті міокарда до нових клінічних аспектів корекції ушкоджень міокарда за цих умов.

**У главі 1** («Механизмы клеточной смерти при ишемии-реперфузии и инфаркте миокарда», автори В.Є. Досенко, В.С. Нагибін, Л.В. Тумановська, О.О. Мойбенко) наведено матеріал, що дає всебічне концентроване уявлення про механізми смерті клітин, розглянуто концепцію про запрограмовані та незапрограмовані шляхи загибелі клітин. Підкреслена важливість питання про патогенетичне значення апоптозу та аутофагії при інфаркті міокарда. Значущість цього питання дискусійна і є об'єктом досліджень у багатьох лабораторіях світу.

Автори глави роблять висновок про участь апоптозу та аутофагії в запуску та реалізації механізмів ендогенної кардіопротекції, яка, в свою чергу, має за мету зменшення ушкодження кардіоміоцитів та запобігає їх загибелі. Важливим елементом глави є розгляд механізмів апоптозу та аутофагії, значущість яких залишається невизначеною. Авторі фіксують увагу на досить парадоксальній гіпотезі щодо протекторного впливу апоптозу і аутофагії, який може забезпечити виживання клітин та всього органу в цілому. Розглянуті головні механізми апоптозу: мембранні (рецептор-опосередковані), мітохондріальні та ядерні, що включаються за умов пошкодження генетичного матеріалу.

Окремий аспект проблеми висвітлено в розділі щодо ролі аутофагії в патогенезі серцево-судинних захворювань.

Автори досконало володіють матеріалом, що його наведено в розділі, вони ставлять багато питань, акцентують увагу на невирішених напрямках, визначають стратегічний шлях подальших досліджень.

**У главі 2** («Нервные и гуморальные механизмы эндогенной кардиопротекции», автори В.Б. Павлюченко, В.В. Даценко, О.О. Мойбенко) автори, в першу чергу, приділяють увагу вивченню механізмів первинних реакцій міокарда, обумовлених порушеннями вільцевого кровотоку, причому роблять акцент на ранніх стадіях патологічного процесу. Такий підхід найбільш раціональний та відповідає запиту клініки, оскільки терапевтичні втручання можуть бути найбільш ефективними саме на етапі гострого ураження серця і за цих умов ще можливий зворотний розвиток патологічного процесу. В експериментах автори переконливо показали, що за умов ішемії

міокарда при оклюзії вільцевої судини має місце суттєве зниження скоротливої функції міокарда; ці зміни, а також розвиток компенсаторних метаболічних реакцій виникають протягом 10–120 с від початку ішемії. Авторі наголошують, що основні механізми раннього зниження скоротливості при вираженій ішемії пов'язані: а) з накопиченням метаболітів (внутрішньоклітинний ацидоз, накопичення неорганічних фосфатів та нейтрального лактату); б) зі змінами вмісту високоенергетичних фосфатів та їх доступності (зниження рівня АТФ, фосфокреатину тощо); в) із впливом зниження вільцевого кровотоку на механічну функцію серця. Ці теоретичні узагальнення мають велике значення для формування терапевтичних стратегій за умов гострого порушення вільцевого кровотоку та функцій міокарда. Велику увагу автори глави приділяють аналізу нервових еферентних симпатичних впливів на серце і судини при локальному ураженні серця, а також аналізу механізмів пристосувальних реакцій, обумовлених активацією вагуса та пов'язаних з цим кардіогенних депресорних вазомоторних реакцій.

Отримані дані стали підґрунтям для важливого практичного висновку: як метод кардіопротекції вважається доцільною стимуляцією вагусних аферентних волокон, з метою якої успішно застосовують препарати, що впливають на фізіологічні властивості клітинних мембран і метаболізм міокарда.

У главах 3 і 5 (третя – «Система оксида азота как фактор эндогенной кардиопротекции», автори – О.Ю. Гарматіна та О.О. Мойбенко, п'ята – «Роль системы монооксида углерода в патогенезе нарушенной сердечно-сосудистой системы и инфаркта миокарда», автор Т.В. Кукоба) описана нова регуляторна система, яка реалізує вазодилататорні реакції при дії низки ендотеліальних та екзогенних біологічно активних речовин – система оксиду азоту та система монооксиду вуглецю, який у теперішній час вважається ендогенним біологічним месенджером.

Обидва агенти – і оксид азоту, і монооксид вуглецю, – беруть участь у регуляції гемодинаміки, тону судин, реактивності клітин крові тощо. У главах автори компетентно, переконливо, із застосуванням величезного масиву даних літератури розглядають фізіологічні та патофізіологічні механізми дії цих речовин, акцентуючи увагу на важливому значенні шляхів їх утворення і функціонування для різних систем організму, в

тому числі і для серцево-судинної системи. Спираючись на значний обсяг результатів власних експериментальних досліджень та дані літератури, автори зосередили свою увагу саме на ролі оксиду азоту і монооксиду вуглецю в розвитку та компенсації порушення функціонування серця та його протекції, зокрема за умов ішемії та інфаркту міокарда. Привертає увагу вперше описана NO-залежна вазодилатація вінцевих судин неішемізованого міокарда, а також значна залежність саме кардіогенних рефлексів від системи оксиду азоту.

У главах наведено глибокий аналіз цього питання, який дозволив зробити слушний висновок про неоднозначність ефекторних функцій NO, а саме наявність не тільки цитопротекторного, а й цитотоксичного ефекту.

Розглядаючи гіпотезу про участь оксиду азоту в прекодиціюванні (адаптація міокарда до ішемії), автори сформулювали основні механізми його кардіопротекторного ефекту, що має велике значення як для розуміння самого явища, так і для розроблення патогенетично обґрунтованих заходів протекції ішемізованого міокарда. За цих умов йдеться про відкриття  $K_{ATP}$ -каналів, зменшення кальцієвого перевантаження клітин, пригнічення адренергічної стимуляції, обмеження змін скоротливості та споживання кисню, антиоксидантну дію, активацію деяких видів протеїнази, збереження ендотелій-залежної вазодилатації тощо. Ця гіпотеза віддзеркалює глибокий аналіз, що саме притаманний авторам, а також свідчить про синтетичне поєднання складного, суперечливого та багатокомпонентного матеріалу, що заслуговує на високу оцінку.

**У главі 4** («Молекулярно-генетические аспекты эндогенной кардиопротекции. Роль аллельного полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы», автори В.Є. Досенко, О.О. Мойбенко) висвітлені дослідження щодо актуальної і нової проблеми сьогодення – ролі молекулярно-генетичних механізмів та змін генетичного апарату в становленні та розвитку захворювань серцево-судинної системи. Виходячи з концепції, що ймовірність розвитку та тяжкість перебігу таких захворювань, як інфаркт міокарда, гіпертонічна хвороба, атеросклероз тощо, значною мірою залежать від генотипу хворого, автори зосередили свою увагу на вивченні аллельного поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS) – фермента, який є найважливішим

ендогенним регулятором судинного тону та протеасоми – мультикаталітичного ферментного комплексу, за відкриття якого було присуджено Нобелівську премію 2004 р. Авторам вдалося поєднати вивчення цих двох систем і встановити їх зв'язок.

Матеріал експериментальних досліджень, що підсумовано в главі, торкається фундаментальних основ патологічної фізіології і є піонерським по своїй суті.

Дані генетичних досліджень вдало зіставлені з результатами клінічних спостережень, що дало можливість авторам зробити слушний висновок, що між генетичними варіантами вказаного гену та клінічними показниками є певний зв'язок, тобто алельний поліморфізм впливає на показники виживання хворих на гострий коронарний синдром та на деякі особливості перебігу первинної артеріальної гіпертензії у дітей.

Позитивно слід оцінити застосований авторами метод виявлення функціонального значення алельного поліморфізму дослідженого гену на основі визначення його експресії в ізольованих тромбоцитах, а також визначення активності eNOS у цих клітинах. Це справді оригінальний та інноваційний підхід, тому що тромбоцити – фактично єдиний вид клітин, які доступні для дослідження і які за нормальних умов експресують тільки eNOS. Авторами був реалізований найсучасніший методичний комплекс, який дозволив отримати пріоритетні дані про функціональне значення поліморфізму промотору гену eNOS.

Значний інтерес мають дані про зв'язок між протеасомним протеолізом та системою eNOS. Авторам вперше вдалося довести факт збільшення активності продукції монооксиду азоту в тромбоцитах за умов активації протеасомного протеолізу. Автори не тільки констатували цей факт, а й ретельно його проаналізували. На підставі отриманих даних було зроблено цілком логічне припущення, що збільшення активності ферменту при активації протеолітичної системи може відбуватися в тому випадку, якщо деградація зазнає певний білковий інгібітор ферменту. Заслуговує на увагу аналітична схема, складена авторами, щодо патогенетичних механізмів, які обумовлюють підвищення ризику виникнення серцево-судинної патології при алельному поліморфізмі eNOS.

Безумовно, в короткій рецензії немає можливості оцінити весь багатогранний матеріал цієї

глави, яка заслуговує на високу оцінку. Підсумовуючи, необхідно підкреслити, що вивчення молекулярно-генетичних аспектів патогенезу серцево-судинних захворювань на прикладі алельного поліморфізму гена eNOS має значні перспективи і велике поле для досліджень. У практичному аспекті найбільш важлива проблема пошуку фармакологічних засобів, здатних впливати на різні етапи молекулярно-біологічної реалізації зміненого гена eNOS (транскрипцію, трансляцію, деградацію тощо), що дозволить сформувати фармакогенетичний підхід у лікуванні хворих зі зміненими алелями цього гена.

**У главі 6** («АТФ-зависимые калиевые каналы и их роль как центрального звена кардиопротекции при ишемии-реперфузии миокарда», автори Р.Б. Струтинський, С.І. Пивовар, О.О. Мойбенко) наведено значний обсяг матеріалів щодо одного з найважливіших механізмів ендогенної кардіопротекції, яким є функціональна активність так званих АТФ-залежних калієвих каналів ( $K_{\text{АТФ}}$ -канали). В главі детально описані структура різних типів  $K_{\text{АТФ}}$ -каналів (сарколемальних – та мітохондріальних), шляхи регуляції їх функціональної активності, головними внутрішньоклітинними модуляторами якої є молекули АТФ. Крім того, до внутрішньоклітинних активаторів  $K_{\text{АТФ}}$ -каналів, вірогідно, можуть бути віднесені оксид азоту (NO) та деякі вільні радикали.

Автори наголошують, що регуляторний вплив (і це особливо важливо для розуміння ролі  $K_{\text{АТФ}}$ -каналів) на активність  $K_{\text{АТФ}}$ -каналів можуть чинити деякі позаклітинні фактори, такі як гіпоксія, гіперглікемія, гіперкапнія та широкий спектр біологічно активних речовин – нейротрансмітерів, вазодилаторів та вазоконстрикторів.

Найбільшу значущість мають дослідження авторів щодо розробки та вивчення нового підходу до терапії серцево-судинних захворювань, а саме дослідження такого кардіопротекторного механізму, як відкриття АТФ-залежних калієвих каналів.

У розділі «Активаторы и ингибиторы сарколеммальных  $K_{\text{АТФ}}$ -каналов» наведено дані про хімічну структуру та сучасну класифікацію цих речовин. Особистим оригінальним вкладом дослідників у програму є вивчення низки нових фторвмісних активаторів  $K_{\text{АТФ}}$ -каналів, які були синтезовані в Інституті органічної хімії НАН України проф. Л.М. Ягупольським. Серед них найбільшу увагу привернули дві субстанції – аналог пінацидилу флокалін та тіофлокалін. Саме на

флокаліні, як на активному, але малотоксичному агенті автори і зосередили свою увагу і провели його поглиблене, всебічне вивчення, в тому числі у складних експериментах на анестезованих собаках.

Поряд із сарколеммальними  $K_{\text{АТФ}}$ -каналами детально розглянуто і мітохондріальні  $K_{\text{АТФ}}$ -канали: їх структура, активатори та інгібітори. Власними експериментами авторів було показано, що активація  $K_{\text{АТФ}}$ -каналів (діазоксид) гальмує розвиток апоптозу в період аноксії–реоксигенації.

Аналіз робіт, присвячених мітохондріальним  $K_{\text{АТФ}}$ -каналам, не залишає сумнівів щодо їх суттєвої ролі в механізмах кардіопротекції. Однак автори підкреслюють наявність великої низки питань, які мають бути розглянуті та висвітлені для остаточного висновку про вплив активаторів цих каналів на функцію мітохондрій та його зв'язок з кардіопротекцією. Це свідчить як про критичний підхід до власного експериментального матеріалу, так і про всебічну обізнаність авторів зі станом проблеми в світі.

Особливу увагу привертає розділ цієї глави «Роль  $K_{\text{АТФ}}$ -каналов в розвитку прекоординированного и посткоординированного миокарда». В цьому розділі висвітлено дуже складні питання і дано трактовку феномену ішемічного прекоординування (ІПК). У розділі наведено великий обсяг власних досліджень, в яких на різних моделях ішемії–реперфузії було встановлено захисну роль активаторів  $K_{\text{АТФ}}$ -каналів. Такі фармакологічні засоби, як діазоксид, пінацидил, фторвмісні активатори – флокалін, тіофлокалін та інші, значно зменшували зону інфаркта міокарда (експерименти *in vivo*), зменшували апоптоз і некроз ізольованих кардіоміоцитів при аноксії–реоксигенації, зменшували ушкодження мітохондрій тощо.

У своїх експериментах автори виявили широкий спектр захисних, кардіопротекторних ефектів нових фторвмісних активаторів  $K_{\text{АТФ}}$ -каналів – флокаліну та тіофлокаліну (антиаритмічна дія, запобігання реперфузійній вазоконстрикції вінцевих судин, більш активне відновлення скоротливої функції постішемізованого міокарда), що може слугувати підставою для подальшого вивчення цих препаратів та впровадження їх в клінічну практику.

Автори з позицій доказового експерименту зробили слушний висновок, що кардіопротекторні ефекти забезпечують обидва типи  $K_{\text{АТФ}}$ -каналів: і мітохондріальні, і сарколеммальні.

У подальших розділах глави розглянуто роль  $K_{ATF}$ -каналів у механізмах пізнього прекондиціонування та посткондиціонування міокарда. Головним слід вважати експериментально обґрунтований і багаторазово перевірений висновок – активація  $K_{ATF}$ -каналів є важливим захисним механізмом від ішемічних та реперфузійних ушкоджень міокарда. Вклад авторського колективу в розглядання і розв'язання цієї проблеми важко переоцінити.

**У главі 7** («Роль полиненасыщенных жирных кислот как фактора кардиопротекции», автори А.М. Шиш, Т.В. Кукоба, О.О. Мойбенко) висвітлено один із перспективних напрямків терапії захворювань серця, який стосується стабілізації клітинних мембран, гальмування ПОЛ мембран, зменшення продукції арахідонової кислоти та її патогенних метаболітів. Для реалізації такого підходу автори зосередили свою увагу на вивченні біологічної ролі  $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) як факторів корекції гомеостазу та функціонального стану серцево-судинної системи шляхом впливу на природні механізми їх регуляції. Автори виходили з того, що, як відомо з літератури, підвищення вмісту  $\omega$ -3 ПНЖК в дієті значно зменшує смертність від серцево-судинних захворювань. Такий зв'язок чітко виявляється при порівнянні показників споживання населенням продуктів, багатих на  $\omega$ -3 ПНЖК, і смертності від серцево-судинних захворювань. Відштовхуючись від цієї концепції автори досить детально розглянули такі важливі питання, як структура, властивості і функції  $\omega$ -3 ПНЖК, можливі механізми їх кардіопротекторної дії, корекція за допомогою  $\omega$ -3 ПНЖК порушень функції серця за умов ішемії–реперфузії, вплив цих речовин на іонні канали, адренергічну реактивність, систему оксиду азоту тощо. Всебічний огляд літературних джерел та великий експериментальний матеріал, що його було отримано на основі складних методичних підходів, дозволили авторам отримати пріоритетні наукові результати. Автори прийшли до експериментально обґрунтованого висновку, що модифікація жирнокислотного складу фосфоліпідів клітинних мембран поряд із зменшенням рівня арахідонової кислоти значно знижує утворення її біоактивних похідних – лейкотрієну  $C_4$  і тромбоксану  $B_2$  як у нормі, так і особливо за умов ішемії–реперфузії. В короткій рецензії неможливо проаналізувати та оцінити весь спектр цих непересічних даних. Але головним є

висновок – при  $\omega$ -3 модифікації мембран, як і при реалізації інших механізмів кардіопротекції, має місце послаблення прооксидантних процесів (за умов ішемії–реперфузії), зменшення адренергічної реактивності серця і судин та збереження ендотеліальної ланки системи оксиду азоту, що відповідає прояву притаманних для ендогенних механізмів протекції гальмівних процесів в організмі.

**У главах 8 і 9** (глава 8 – «Механизмы развития раннего прекондиционирования и посткондиционирования», автори В.С. Нагібін, В.Є. Досенко, О.О. Мойбенко; глава 9 – «Феномен позднего прекондиционирования миокарда или фенотипическая кардиопротекция», автор А.Г. Портніченко) підсумовані уявлення про феномени пре- і посткондиціонування, надано їх порівняльну характеристику, висвітлено роль протеїназ у розвитку цих феноменів, а також роль деяких мембранних рецепторів у їх реалізації. Йдеться про дуже складні, часом суперечливі питання, мультикомпонентні механізми реалізації феноменів, множину та різноманітність стимулів їх запуску. Слід зазначити, що автори дуже вдало вирішили всі ці непрості завдання і змогли дати доступний читачеві аналіз понять і трактування як самих феноменів пре- і посткондиціонування, так і основних молекулярних механізмів їх розвитку в порівняльному аспекті.

Особливу увагу привертає розділ, в якому висвітлюються деякі аспекти поняття «фармакологічне прекондиціонування». Нам імponує точка зору авторів, які незважаючи на те, що прекондиціонування може бути впроваджене за допомогою екзогенних щодо клітини речовин, вважають його явищем ендогенної кардіопротекції. При цьому вони спираються на той факт, що всі ці речовини продукуються за умов ішемії на тканинному і органному рівні, а клітина має цілий набір відповідей на дію саме цих речовин, які виступають своєрідним сигналом про ішемію всієї тканини. Цей, з нашої точки зору, важливий висновок відкриває новий погляд на фармакологічні втручання за умов серцевої патології.

**Значний інтерес представляє глава 9** («Феномен позднего прекондиционирования миокарда или фенотипическая кардиопротекция», автор А.Г. Портніченко) щодо феномену пізнього прекондиціонування. У вдало побудованій главі послідовно і компетентно розглядаються основні питання щодо розуміння пробле-

ми, а саме: індукція пізнього прекодиціювання і підходи до його класифікації; механізми цього феномену, які складаються з 4 етапів (тригерний, сигнальний, медіаторний та ефекторний) тощо. Ретельний аналіз великого обсягу літературних джерел та власного експериментального матеріалу дозволив автору розробити оригінальну класифікацію індукторів пізнього прекодиціювання, поділивши їх на фізичні (фізико-хімічні) фактори, що діють на серце *in vivo* або *in vitro*, і хімічні агенти ендogenous та екзогенного походження. Таку класифікацію можна розглядати як вдалий методологічний підхід до системного розуміння феномену пізнього прекодиціювання, особливо беручи до уваги, що цей феномен розвивається і в інших органах (мозок, кишечник, печінка). Це приводить до важливого висновку – ми маємо справу з універсальним механізмом, за допомогою якого тканини захищають себе від загрози подальшого ушкодження.

Розглядаючи молекулярні механізми пізнього прекодиціювання, автор приходиться до слушного експериментально обґрунтованого висновку, що серце отримує більш значну резистентність до потенційного ушкодження шляхом зміни фенотипу клітин за наявності ризику такого ушкодження. Новий фенотип, тобто експресія в клітинах нових білків, які виявляють протекторну дію при ішемії і є основою толерантності прекодиційованого міокарда до ушкодження. Завдяки саме такому підходу автор розглядає феномен пізнього прекодиціювання як генотипну кардіопротекцію. Автор доводить, що одним із основних медіаторних білків пізнього прекодиціювання є iNOS, яка опосередковує цитопротекторний, антиаритмічний ефекти, коронарну вазодилатацію та захисні зміни скоротливої функції серця. Не можна не підтримати висновок автора, що саме дослідження механізмів кардіопротекції становить основу нових методів лікування ІХС шляхом зміни фенотипу кардіоміоцитів.

**Кульмінаційним розділом книги є глава 10** («Новые клинические аспекты патогенетической коррекции ишемических и реперфузионных повреждений миокарда», автори О.М. Пархоменко, Ж.Б. Бриль, С.М. Кожухов, О.О. Мойбенко), в якій підсумовані результати клінічних спостережень щодо ефективності деяких нових препаратів, застосування яких стало можливим лише на основі розробленої авторами концепції терапії ГІМ, яка базується на уяв-

леннях про ендogenous механізми патогенезу цього захворювання і протекції. У результаті 20-річних досліджень автори створили, впровадили у виробництво, а потім і в клінічну практику препарат для лікування гострого інфаркту міокарда, який реалізує свій терапевтичний ефект саме через деякі механізми ендogenous протекції, що їх було експериментально вивчено за умов ішемії–реперфузії і розглянуто у попередніх главах книги. Йдеться про перший у світі водорозчинний інгібітор ліпоксигенази і каталітичних ферментів – антиоксидант корвітин, який є водорозчинною формою біофлавоноїда кверцетину і застосовується в клінічній практиці з 2004 року.

У розділі «Биофлавоноиды и ишемия–реперфузия миокарда» автори розглядають особливості механізму дії корвітину (кверцетину), а також результати вивчення його кардіопротекторного ефекту в експериментах на собаках, які дали можливість всебічно оцінити різноманітні функціональні і метаболічні аспекти дії препарату. Ретельно проведені та проаналізовані дослідження дозволили авторам сформулювати висновок про потужний антиоксидантний, мембраностабілізуючий, антиагрегатний, антиапоптотичний ефекти корвітину. Саме вони лежать в основі кардіопротекторної дії препарату, яка призводить до обмеження розмірів незворотного ураження серцевого м'яза за умов ішемії–реперфузії при розвитку експериментального ГІМ.

У розділах «Клинические аспекты действия корвитина при ишемии миокарда и его реперфузии» та «Корвитин и реперфузионная терапия» наведено результати багаторічних досліджень клінічної ефективності корвітину (початок застосування препарату – 1993 р.) у хворих на ГІМ. Ця робота проводиться у відділі реанімації та інтенсивної терапії Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеско» АМН України під керівництвом проф. О.М. Пархоменка. Колектив дослідників провів велику кропітку роботу, на основі якої була розроблена спеціальна схема лікування хворих на ГІМ (захищена патентом України) та інструкція із застосування корвітину, який зараз досить широко застосовується у клініці гострого інфаркту міокарда цього інституту, а також в інших клініках України.

Автори детально і в різних напрямках вивчили клінічні аспекти фармакодинаміки корвітину

та визначили комплекс патогенетичних змін у хворих на ГІМ за умов застосування препарату. В своїх висновках вони підтвердили отримані раніше експериментальні дані щодо механізму дії корвітину. Клінічні спостереження дозволили виявити такі аспекти дії корвітину: антиоксидантну активність, протизапальні властивості, зниження рівня лейкотрієну  $C_4$  (блокада ліпоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти), вплив на систему оксиду азоту (можливий шлях – пригнічення індукцибельної форми NO-синтази), тобто показали, що корвітин – потужний мембраностабілізатор і антиоксидант. Але головний результат клінічного застосування корвітину – це запобігання розвитку дисфункції міокарда та покращання його скоротливих властивостей за рахунок функціональної активності при ішемії і реперфузії. Препарат здатний поліпшувати перебіг реперфузійного синдрому з відновленням не тільки епікардіального кровотоку, а й мікроциркуляцій на тканинному рівні.

Крім того, автори проаналізували вплив корвітину на віддалений прогноз при ГІМ і показали, що на тлі лікування хворих корвітином має місце поліпшення цього показника. Автори констатують, що потрібне подальше вивчення і проведено великого рандомізованого контрольованого багатоцентрового дослідження в цьому напрямку. Тим не менше, клінічне впровадження корвітину можна розглядати як реалізацію важливого принципу кардіопротекції і як значний крок уперед у лікуванні ГІМ в аспекті доказової медицини.

У подальших розділах цієї глави розглянуто питання застосування неотону і триметазидину при ішемії і реперфузії міокарда, а також клінічні аспекти застосування  $\omega$ -3 ПНЖК.

Таким чином, наведені клінічні спостереження і дані щодо застосування патогенетично

обґрунтованих засобів і підходів для корекції порушень при ішемії–реперфузії міокарда відкривають перспективний шлях пошуків в одному з найважливіших напрямків клінічної кардіології.

У книзі наведено вражаючий за кількістю цитованих джерел список літератури. Джерела наведені окремо до кожної глави і в сукупності становлять 2210 найменувань, у більшості – англomовних. Не буде перебільшенням підкреслити непересічне самостійне значення цього розділу. Він дає можливість фахівцям різного профілю (експериментаторам, клініцистам та ін.) використовувати обсяг літературних джерел зі значної кількості питань, тим більше що в книзі дано повне бібліографічне описання кожного посилання. Список літератури, безумовно, свідчить про компетентність та ерудицію авторів книги стосовно розглянутих питань.

Отже, резюмуючи, не буде перебільшенням сказати, що ця книга є не тільки значною подією сьогодення, але поряд з цим належить майбутньому. Вона базується на таких експериментально обґрунтованих результатах, які вже стали і мають стати в подальшому фундаментом клінічної розробки різноманітних шляхів кардіопротекції. Не викликає сумніву, що саме ці вагомні експериментальні постулати мають стати парадигмою доказової медицини, тобто відкривають нові перспективи в терапії гострих порушень коронарного кровотоку.

Книга свідчить про тісний зв'язок фундаментальної науки і клінічної медицини і ще раз підкреслює відому тезу – найкраща практика – це обґрунтована теорія. Безумовно, автори і надалі будуть продовжувати і розвивати свої концептуальні дослідження. Тож, слід побажати їм нових осяянь на «каменистих наукових стежках».

**В.М. Коваленко**, директор Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска», Президент Асоціації кардіологів України, чл.-кор. АМН України, професор  
**С.Б. Французова**, доктор медичних наук, професор