

УДК 616.13.002.2-004.6-08

**МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ХРОНІЧНОГО
СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ**

Чекаліна Н.І.

**Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична
стоматологічна академія» (м. Полтава)**

chekalina.ni.med@mail.ru

Дана робота являється фрагментом НДР «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із системним запаленням», 2014-2016 рр. (номер державної реєстрації 0114U000784).

Захворювання серцево-судинної системи, і в першу чергу, ішемічна хвороба серця (ІХС), є однією з провідних причин смертності в розвинених країнах світу, у тому числі, в Україні [34, 48, 54, 70, 140, 360]. Прогноз для хворих на ІХС залежить, переважно, від прогресування коронарного атеросклерозу (АС). Результати новітніх наукових досліджень довели провідну роль хронічного системного запалення (ХСЗ) у розвитку та прогресуванні атеросклеротичного процесу. Проте, жодні протоколи ведення хворих на ІХС у різних країнах світу не містять препарати, дія яких спрямована безпосередньо на ХСЗ [136, 185]. На сьогодні проводиться активний науковий пошук у цьому напрямку.

Серед затверджених стандартами лікувальних засобів ІХС плейотропним протизапальним ефектом володіють статини [219, 267]. Незалежні від впливу на ліпідний спектр крові протизапальні властивості статинів були підтверджені рандомізованими клінічними дослідженнями PRINCE, MIRACL, ALLIANCE, JUPITER та рядом інших [253, 560, 564].

Статини підвищують активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS), інгібують проліферацію гладеньком'язових клітин у інтимі артерій, активують супероксиддисмутазу, сприяють зниженню експресії молекул адгезії, утворення прозапальних цитокінів (ЦК), підвищують кількість

циркулюючих стовбурових прогеніторних ендотеліальних клітин, сприяючи регенерації ендотелію [560].

Молекулярний механізм протизапальної дії статинів полягає у зниженні ними індукованої С-реактивним білком (СРБ) активації ядерного фактору каппа В (NF- κ B), експресії молекул судинної адгезії та CD32 [124, 333, 597]. Протизапальні ефекти статинів, також, можуть реалізовуватися шляхом активації рецепторів-активаторів проліферації пероксисом γ (PPAR- γ), що призводить до збільшення апоптозу макрофагів й інших імунокомпетентних клітин та зменшення утворення ними активних форм кисню та прозапальних ЦК [126, 483]. В процесі гальмування статинами синтезу ХС, відбувається блокада утворення пірофосфатів, що регулюють посттрансляційну модифікацію ГТФ-зв'язуючих протеїнів Ras і Rho. Останні накопичуються у неактивній формі у клітинах, активуючи PPAR- γ [552].

Статини інгібують розвиток патологічних станів, залежних від Т-лімфоцитів-хелперів субпопуляції 1 (Th1), до яких належить і АС, блокують транскрипційний фактор STAT4, інтерферон γ (IFN γ) та опосередковану ними індукцію молекул гістосумісності (HLA) II класу [623].

Для отримання плейотропного протизапального ефекту необхідні великі терапевтичні дози статинів, але з нарощуванням дози збільшується вірогідність ускладнень, особливо за умов хронічних форм ІХС (за даними великомасштабних клінічних досліджень TNT, IDEAL) [312].

За даними метааналізу Cholesterol Treatment Trialists' (СТТ), проведеному за результатами 27 найбільших клінічних досліджень, зниження ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) під впливом статинів у осіб з низьким ризиком розвитку кардіоваскулярних захворювань зменшує ризик основних серцево-судинних подій приблизно на одну п'яту. Проте, зберігається невизначеність щодо того, чи є терапія статинами достатньо обґрунтована для первинної профілактики, тому що, принаймні, половина усіх судинних подій відбувається саме у осіб з низьким абсолютним ризиком [614].

Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II (АТII) (БРА) мають доведені протизапальні властивості. Результатом їхньої дії є зниження вазоконстрикції, що покращує стан ендотелію, зменшення активності вільно-радикального окислення, збільшення рівня брадикініну, який індукує утворення NO \cdot [33, 47, 74, 139, 590]. Молекулярною основою протизапальної активності іАПФ є БРА попередження взаємодії АТII зі своїм основним рецептором АТ $_1$, що пов'язаний з компонентом системи комплементу Cq. Наслідком такої взаємодії є активація внутрішньоклітинного генерування вільних радикалів, що спричиняє пошкодження тканин, мітохондріальну дисфункцію, збільшення експресії прозапальних ЦК, хемоаттрактантів, активацію сигнальної трансдукції за NF-kB шляхом [239, 566]. Hernandez-Presa M.A. зі співавторами визначили, що квінаприл сприяв зниженню рівнів ЦК, зменшення інфільтрації судинної стінки макрофагами та інгібіції NF-kB на експериментальних моделях АС у кролів [193]. Проте призначення іАПФ та БРА обґрунтоване за умов підвищення артеріального тиску, що є обмеженням у їх застосуванні.

Протизапальною активністю володіють ω -3-ненасичені жирні кислоти (ЖК), що проявляється зменшенням продукції прозапального лейкотрієну В4, модуляцією активності протеїнкінази С, характеру Т- і В- клітинної відповіді, зменшенням секреції ЦК та клітинної проліферації, інгібіцією експресії Толл-подібних рецепторів TLR (TLR2/TLR4). Доведена клінічна ефективність ω -3-ненасичених ЖК щодо зменшення проявів ХСЗ при ІХС [410, 460, 578].

У клінічних дослідженнях ARBITER 1-6, AIM-HIGH, HPS2-THRIVE продемонстрована протизапальна активність ніацину. Нікотинамід, похідне ніацину, зв'язується з коферментами НАД і НАДФ, бере участь у окисно-відновних реакціях. Ніацин діє посередництвом рецептору GPR109A адипоцитів, пов'язаного з G-протеїном, що призводить до підвищення у крові вмісту адипонектину, зниженню СРБ, прозапальних ЦК, нормалізації

фракцій ХС. Ніацин є субстратом для утворення НАД-залежних деацетилаз — сіртуїнів (SIRT). Протиатерогенна активність пов'язана, також, з дією препарату на периваскулярний жир [310, 311 561, 228]. Проте, для досягнення фармакологічної ефективності ніацину необхідні високі дози, що обмежує можливості його застосування через численні побічні ефекти [310, 328, 561, 631].

Побічні ефекти обмежують застосування й фібрів — агоністів PPAR α , що, також, володіють протизапальними властивостями та регулюють метаболізм ліпопротеїдів, синтез апопротеїнів, окислення ЖК [215, 483].

Доведено ефективність при АС антиоксидантів. Протизапальна активність антиоксидантів полягає у прямій протирадикальній активності та у захисті клітини посередництвом ядерного еритроцит-2-зв'язаного транскрипційного фактору (N2t2), й далі, через антиоксидантний респонсивний елемент (ARE). Ця система є протилежною сигнальним каскадам за участю NF- κ B та активуючого протеїну 1 (AP-1) [51, 220, 221, 540].

Щойно закінчилося клінічне дослідження CATALYST, що підтвердило позитивний вплив селену на рівень антитиреоїдних антитіл, прозапальних ЦК, СРБ та показники якості життя [568]. Ефективність селену пов'язують з його участю у функціонуванні системи глутатіону [568, 569]. Є дані про ефективність антиоксиданту реамберину, імуномодулятору, що впливає на клітинний та гуморальний імунітет та володіє протизапальною дією [71].

Проте останні клінічні дослідження (ARISE та інші) не виявили впливу антиоксидантів на кінцеві точки, за які були прийняті виживаємість та кардіоваскулярна смертність [319]. Вітамін Е, що показав ефективність в експерименті, не виявив позитивних результатів у хворих на ІХС [429]. Більшість досліджень ефективності антиоксидантів при АС не дала тривалих значущих позитивних результатів, або мала певні обмеження чи недостатню кількість спостережень [217, 218, 513, 594].

Існують позитивні результати застосування імунокоректорів, модуляторів, переважно, клітинного імунітету — тималіну, Т-активіну, ербісолу, що продемонстрували свою ефективність при АС. Проте у науковій літературі відмічається короткочасність позитивного ефекту імунокоректорів [71, 180].

Сучасні дослідження АС, в значній мірі, зосереджені на корекції порушень ліпідного обміну. Обрунтуванням цього є роль модифікованих ЛПНЩ, окислених фосфоліпідів, тощо, у розвитку прозапальних змін. Активно досліджуються інгібітори ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази А2 (Lp-PLA2) (клінічні дослідження STABILITY, SOLID-TIMI52), інгібітори протеїну-переноснику ефірів холестерину (СЕТР) (клінічні дослідження ILLUMINATE, REVEAL, Dal-OUTCOMES), ніацин (клінічне дослідження HPS2-THRIVE). Проте, попри позитивну дію на сурогатні маркери (ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЦК, СРБ, тощо), результати цих досліджень не виявили впливу на кінцеві точки, а саме — кардіоваскулярні події або смертність, та подекуди, навіть, зареєстровано підвищення кардіоваскулярної смертності, як у випадку з інгібітором СЕТР торцетрапібом [259, 320, 365, 367, 568].

Розпочато широкомасштабні клінічні дослідження — CANTOS, з вивчення протизапальної дії препарату антитіл до інтерлейкіну 1 β (IL1 β) канакінумабу, дослідження CIRT з вивчення протизапальної активності малих доз метотрексату при кардіоваскулярній патології, що можуть відкрити нові терапевтичні перспективи [555].

Останнім часом вивчалися CD36 та SR-A рецептори модифікованих ліпопротеїдів низької щільності, як можливі терапевтичні цілі при АС, проте експериментальний етап надав суперечливі висновки [431]. Так само, неоднозначними були результати застосування антитіл до фактору некрозу пухлини α (TNF α), таких як інфліксимаб, етанерцепт або тоцілізумаб при АС [365, 625]. Однак, Chen K. та співавтори на експериментальних моделях гранулематозного тиреоїдиту отримали менші темпи розвитку фіброзу під

впливом моноклональних антитіл до TNF α , ніж у контрольних тварин без лікування [290].

Експериментальне введення гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулюючого фактору (GM-CSF) сприяло зменшенню проявів АІТ за рахунок підвищення функціональної здатності Treg CD4⁺CD25⁺ шляхом збільшення утворення ними IL-10 [567, 347]. Проте, ці результати потребують подальшого клінічного підтвердження.

Регуляція утворення ЦК, складної взаємодії між різними ЦК та їх впливу на різні компоненти імунної системи в контексті конкретних захворювань може відкривати важливі терапевтичні перспективи.

Тим не менш, за винятком застосування статинів (клінічне дослідження JUPITER), жоден з підходів неспецифічного лікування запалення, з тим, щоб запобігти або зменшити розвиток АС в клініці, не був успішним [401]. Виявлено, також, що рівень ЛПНЩ, можливо, не є настільки корисними сурогатним маркером для прогнозування несприятливих серцево-судинних подій і у якості терапевтичної мішені [329, 366]. Так само, не досягнуто суттєвих результатів щодо корекції АІТ у клініці, що відображається у відсутності міжнародного консенсусу щодо можливостей контролю за ним та патогенетичного лікування [184].

Вплив на ХСЗ шляхом гальмування його сигнальної трансдукції на сьогодні є найбільш перспективним напрямком у лікуванні ІХС, та відповідно, АС. Проте, ряд дослідників відмічає, що NF- κ B сигналінг, за фізіологічних умов, має важливе значення для клітинного гомеостазу [585,]. Тому, є доцільним спрямування коригуючої дії за умов ІХС на аберантну активність NF- κ B, його конкретні субодиниці, особливо p65, білки інгібітору каппа В (I κ B) та ферменти інгібітор-каппа-В-кінази (ІКК), чим може бути досягнута тканинна специфічність, мінімальна токсичність та терапевтична ефективність [387, 388].

Вплив на окремі ланки NF- κ B сигнального шляху на сьогодні вважають ключем до тканинспецифічної протизапальної терапії, проте

засобів, що мають таку спрямованість, дії дуже обмаль, або ж вони знаходяться у стадії розробки та експериментальних випробувань [467].

Серед відомих лікарських засобів, що прямо або опосередковано пригнічують NF- κ B сигналізацію, окрім вже згаданих статинів, іАПФ, БРА, також, глюкокортикоїди (індуктори I κ B α та реактиватори RelA), нестероїдні протизапальні засоби (інгібітори ІКК-залежного фосфорилування), цитостатики (блокатори протеасом або транслокації cRel) [281, 282, 345]. Проте, суттєві побічні ефекти глюкокортикоїдів й цитостатиків не дозволяють застосовувати їх у лікувально-профілактичних цілях при АС, за виключенням клінічного випробування малих доз метотрексату, результати якого ще не опубліковані. Аспірин продемонстрував вплив на сигнальну трансдукцію за участю NF- κ B у малих дозах на тваринних експериментальних моделях, проте не виявив такої активності у людей у дозах, які використовують для пригнічення агрегації тромбоцитів [282, 398].

У останні кілька років було розроблено ряд нових терапевтичних стратегій, спрямованих на специфічне інгібування ключових елементів в NF- κ B шляху [557].

У дослідженнях Mallavia B. із співавторами на мишиних моделях АС показано, що гальмування пептидом-інгібітором NF- κ B ядерної транслокації p65 зменшує запальну відповідь і оксидативний стрес в клітинах судин і у макрофагах та має атеропротективний ефект. [481].

Chiba T. із співавторами визначили суттєве зменшення розмірів атеросклеротичного ураження у ApoE-дефіцитних мишей та зменшення рівню TNF α у крові під впливом дегідрокси-метил-епоксиквиномицину, інгібітору NF- κ B, при цьому рівні ліпідів в плазмі крові не змінювалися [188].

У дослідженнях на тваринних моделях олігодезоксінуклеотид-приманка, що має ДНК-послідовність, гомологічну сайту зв'язування NF- κ B, попереджала зв'язування p65 з цільовими генами, чим сприяла зменшенню експресії прозапальних молекул [604].

Також, у експериментальних дослідженнях вивчалися NOD-блокатори, інгібітори протеасом, пептиди, що специфічно блокують ядерну локалізацію NF- κ B, I κ B-суперрепресори, малі інтерферуючі РНК, інгібітори I κ B α [456, 604].

Проте на даний час усі ці речовини не впроваджені у клінічну практику через ряд обмежень, відсутність розробленої лікарської форми та клінічних випробувань.

Сьогодні вектор наукових досліджень спрямований на похідні натуральних речовин. Передумовою такого напрямку були результати численних багатоцентрових клінічних досліджень.

За даними дослідження CHAOS, виявлено зменшення госпітальної смертності від інфаркту міокарду за умов прийому вітаміну E [514]. У дослідженні ARIS було продемонстровано вплив вітаміну C на товщину стінки сонної артерії [293]. Результати дослідження CUDAS та інших продемонстрували превентивний вплив на розвиток АС каротиноїдів [218, 571]. Дослідження KAPS виявило підвищення ризику АС у працездатному віці за умов дефіциту вітаміну C [415]. У дослідженні Zutphen Elderly Study визначено, що прийом флавоноїдів сприяв зниженню смертності від ССЗ у осіб похилого віку на 50% [292].

Подальший розвиток наукових знань у галузі молекулярної біології, епігенетики та генетики дозволив визначити, що багато натуральних речовин володіють протизапальною активністю, як виявилось, шляхом прямого або опосередкованого впливу на сигнальну трансдукцію NF- κ B [516]. Одними з таких сполук є похідні поліфенолів (ресвератрол, кверцетин, куркумін, та інші). [317, 335, 315, 316]. У експерименті визначено їхній позитивний вплив на Th1/Th2 баланс, функціональну активність Treg та активність SIRT1 [305, 535].

Проте, незважаючи на експериментальні і клінічні дослідження, які проводяться щодо поліфенольних сполук, досі не досягнуто консенсусу

відносно їхнього широкого використання у терапії серцево-судинних захворювань.

Таким чином, скринінг новітніх наукових даних обґрунтовує доцільність лікувального впливу на рівень ХСЗ при ІХС за допомогою залучення до стандартної терапії модуляторів Th1/Th2 балансу, функції Treg, активності SIRT1 та сигнального каскаду NF- κ B, й гарними кандидатами у якості таких засобів є похідні поліфенольних сполук.