

*Т.В. Бершова, А.Г. Гасанов, С.В. Монаенкова, М.И. Баканов,
Е.Н. Басаргина, А.П. Иванов*

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АПОПТОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Изучение биохимических механизмов развития недостаточности кровообращения (НК) у больных с кардиомиопатиями (КМП) и врожденными пороками сердца (ВПС) является одной из актуальных проблем детской кардиологии. Спектр нарушений программированной клеточной гибели (ПКГ) при данных патологиях – предмет нового научного направления. В этой связи проведенные у детей с НК исследования содержания маркеров апоптоза, а также их регуляторов – супероксиддусмутазы (СОД) и оксида азота (NO) – вносят определенный вклад в эту проблему. Полученные в настоящей работе данные о содержании Fas-L и Fas-R, цитохрома C и аннексина-V свидетельствуют о том, что хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сопровождается активацией всех звеньев

Контактная информация:

Бершова Татьяна Владимировна – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии НЦЗД РАМН

Адрес: 119991 г. Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62

Тел.: (495) 134-03-41, 134-37-60, **E-mail:** bershova@nczd.ru

Статья поступила 10.06.09, принята к печати 20.01.10.

апоптоза, при этом выраженность индукции апоптоза зависит от стадии НК. Показано, что изменения содержания молекулярных агентов апоптоза в зависимости от концентрации NO и СОД свидетельствуют об участии последних в процессах регуляции ПКГ. Взаимосвязанные изменения эхокардиографических показателей и параметров апоптоза подтверждают его участие в развитии ремоделирования сердца у детей.

Ключевые слова: дети, подростки, кардиомиопатии, врожденные пороки сердца, недостаточность кровообращения, апоптоз.

Study of biochemical mechanisms of cardiac insufficiency (CI) in patients with cardiomyopathies (CMP) and with congenital heart diseases (CHD) is one of most important problems of pediatric cardiology. New scientific interest is spectrum of programmed cellular death (PCD) disorders in patients with these diseases. Therefore study of apoptosis markers and their regulators: superoxide dismutase (SOD) and nitrogen oxide (NO) can contribute in this problem. Data about concentration of Fas-L and Fas-R, cytochrome C and annexin-V presented in this article show that chronic cardiac insufficiency (CCI) is accompanied by activation of all apoptosis links, and intensity of apoptosis induction depends on CI degree. Authors showed that changes in concentration of apoptosis molecular agents in dependence on NO and SOD concentration testify to their participation in process of PCD regulation. Interrelated changes of cardiac US parameters and apoptosis parameters confirm role of apoptosis in development of cardiac remodeling in children.

Key words: children, adolescents, cardiomyopathies, congenital heart disease, cardiac insufficiency, apoptosis.

Исследования последних лет существенно расширили представления о патогенезе сердечной недостаточности (СН). В настоящее время установлено важное значение апоптоза, играющего ключевую роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы [1]. Одной из важнейших характеристик гомеостаза является поддержание определенного равновесия между пролиферацией, дифференцировкой, запрограммированной клеточной гибелью (ПКГ) и некрозом. Осуществляемая в норме физиологическая гибель клеток реализуется через энергозависимый механизм, противоположный по направленности митозу.

При сердечно-сосудистых заболеваниях, вызываемых различными повреждающими факторами, увеличивается количество гибнущих клеток за счет апоптоза, что свидетельствует о преобладании процессов гибели над процессами репарации тканей. Присутствие апоптоза кардиомиоцитов установлено при заболеваниях сердца, сопровождающихся ремоделированием левого желудочка (ЛЖ). Морфологические признаки апоптоза обнаружены в миокарде в условиях гипоксии, окислительного стресса и постинфарктных изменений. Механизмы ПКГ, последовательность биохимических изменений при СН на настоящий момент не являются до конца изученными, а литературные данные по этому вопросу весьма противоречивы [2].

Выявление маркеров ПКГ в процессах развития и формирования хронической СН (ХСН) у детей с кардиомиопатиями (КМП) и врожденными пороками сердца (ВПС), как показателей прогнозирования, течения и исхода недостаточности кровообращения (НК), является актуальным. Особый интерес представляют исследования по изучению роли гуморальных регуляторов ПКГ кардиомио-

цитов, приводящих к развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель работы – выявить взаимосвязь между сывороточным содержанием «сигнальных» биомаркеров апоптоза и функциональным состоянием параметров сердечно-сосудистой системы детей с ХСН и проанализировать роль ПКГ в патогенезе кардиогенеративных процессов у таких больных.

Материалы и методы исследования

Обследовано 90 пациентов в возрасте от 3 до 15 лет с ХСН, развившейся на фоне дилатационной КМП (ДКМП) – 50 детей, рестриктивной КМП (РКМП) – 11 пациентов и ВПС – 29 детей.

Клиническое обследование больных включало изучение анамнестических данных, объективный осмотр, проведение общеклинических и специальных лабораторно-инструментальных исследований – электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиограммы (ЭХОКГ), холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМЭКГ), рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки.

ЭХОКГ проводили с использованием ультразвуковых диагностических приборов «SSD-80» фирмы «Алока» (Япония). Ультразвуковое исследование осуществляли в режиме М и В (одно- и двумерное сканирование) с использованием импульсной Допплер-ЭХОКГ. В М-режиме определяли толщину межжелудочковой перегородки (Тмжп) и задней стенки ЛЖ (Тзслж), конечный диастолический (КДР) и конечный систолический размеры (КСР) ЛЖ. В В-режиме рассчитывали конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объемы (КСО) ЛЖ и фракцию выброса (ФВ).

С помощью иммуноферментного метода (ИФА) определяли содержание апоптозопосредуемых факторов: растворимого Fas-лиганда (sFas-L), растворимого Fas-рецептора (sFas-R), которые обеспечивают передачу

Таблица 1

Показатели ПКГ у пациентов с различной стадией ХСН

Биохимические параметры	НК I стадия (n=7)	НК IIа стадия (n=34)	НК IIа–III стадия (n=49)	Референтная группа (n=16)
Цитохром С, нг/мл	0,60±0,04 ^{1,2}	0,55±0,06 ^{1,2}	0,87±0,05 ^{1,2}	0,28±0,03
Аннексин-V, нг/мл	6,24±1,8 ¹	8,1±0,70 ^{1,2}	10,40±1,6 ^{1,2}	4,2±0,27
Fas-R, нг/мл	0,18±0,01 ²	0,25±0,01	0,26±0,02 ¹	0,21±0,01
Fas-L, нг/мл	0,46±0,05 ²	0,79±0,061 ²	1,02±0,05 ^{1,2}	0,37±0,03
СОД, нг/мл	83,50±6,35 ¹	70,21±7,31 ¹	68,5±8,25 ^{1,2}	112,25±8,15
NO, мкмоль/л	79,42±3,7 ²	94,39±7,13 ¹	103,36±9,76 ^{1,2}	66,00±3,4

Здесь и в табл. 2: $p < 0,05$: ¹при сравнении показателей с контрольной группой здоровых детей; ²при сравнении показателей в подгруппах.

сигнала активации ПКГ на начальных стадиях апоптоза. Исследовали содержание аннексина-V – белка, относящегося к семейству кальций-зависимых фосфолипидсвязывающих протеинов; цитохрома С – водорастворимого межмембранного белка митохондрий, играющего важную роль в инициации завершающей фазы каскада клеточной гибели. Исследования проводили с использованием соответствующих тест-систем фирмы «Bender Medsystems» (Австрия) и «Biosours» (Бельгия). В качестве регуляторов апоптоза в той же пробе крови методом ИФА изучали концентрацию супероксиддисмутазы (СОД) («Bender Medsystems, Австрия) и общего оксида азота (NO) с помощью микропланшетного колориметрического метода (фирмы «R&D» США). Измерение результатов проводили на ридере «Anthos – 2020» (Австрия).

Результаты, полученные при обследовании детей с заболеваниями сердца, сравнивали с данными 16 практически здоровых детей аналогичного возраста (контрольная группа).

Статистическую обработку полученных результатов выполняли на персональном компьютере с использованием пакета программы «Statistica 6».

Результаты

У пациентов с ХСН в сыворотке периферической крови были определены биомаркеры апоптоза, содержание которых изменялось в зависимости от клинического течения ХСН и морфофункциональных показателей сердца. Средний уровень маркеров ПКГ в общей группе детей с ХСН в большинстве случаев отличался от таковых в контрольной группе и зависел от степени тяжести НК (табл. 1).

В наших наблюдениях в общей группе детей с ХСН установлено снижение содержания sFas-R (0,18±0,01 нг/мл) у больных с НК I стадией, гиперпродукция sFas-R выявлена у детей с НК IIб–III стадией (0,26±0,02 нг/мл), при этом его значения превышали таковые у здоровых детей в 1,2 раза, а у больных с НК I стадии – в 1,4 раза. Наблюдалось повышение sFas-L у всех пациентов с ХСН, его концентрация была максимальной (1,02±0,02 нг/мл) у детей с НК IIб–III стадией. Эти данные поз-

воляют предположить, что изменение маркеров Fas-опосредованного апоптоза в сыворотке крови отражают их участие в патогенезе ХСН у детей с выраженными симптомами СН, и считать кардиомиоциты основным источником ключевых белков клеточной гибели.

Данные о содержании аннексина-V в сыворотке крови больных с ХСН свидетельствуют о том, что его пиковые значения (10,4±1,60 нг/мл) отмечены у детей с НК IIб–III стадией. Концентрация аннексина-V при НК IIа стадии была в 2 раза больше, чем в референтной группе и составила 8,1±0,7 нг/мл.

У всех обследованных больных с ХСН содержание цитохрома С в сыворотке крови было достоверно повышено ($p < 0,01$) относительно его содержания в референтной группе детей. Особенно высокие его количества регистрируются у больных с НК IIб–III стадией (0,87±0,05 нг/мл). Повышение сывороточной концентрации аннексина-V и цитохрома С указывает на проявления мембранного и митохондриального звена в ПКГ у детей с ХСН.

В общей группе больных с ХСН по сравнению с таковой в референтной обнаружено снижение содержания СОД. Наименьшие ее значения (65,84±8,25 нг/мл) выявлены у детей с НК IIб–III стадией, что достоверно ($p < 0,05$) отличается от концентрации этого фермента (83,5±6,35 нг/мл) у пациентов с НК I стадией. Установлена средняя отрицательная корреляционная связь ($r = -0,38$, $p < 0,003$) содержания цитохрома С с уровнем СОД.

Нарушение продукции NO у детей характеризовалось повышением его концентрации в сыворотке крови у всех пациентов с ХСН относительно группы здоровых детей. Отмечено достоверное изменение содержания NO в зависимости от стадии НК и его максимальные значения обнаружены у детей с НК IIб–III стадией.

Как показали результаты проведенных исследований, направленность изменений «сигнальных» молекул апоптоза у большинства пациентов с ХСН, развившейся на фоне ДКМП, РКМП и ВПС, была одинаковой. Однако у детей с НК IIб–III ста-

Таблица 2

Показатели апоптоза у пациентов с ХСН, развившейся при различных заболеваниях сердца

Биохимические параметры	ДКМП		РКМП	ВПС		Референтная группа (n=16)
	НК I-II стадия (n=23)	НК II-III стадия (n=27)	НК II-III стадия (n=11)	НК I-II стадия (n=15)	НК II-III стадия (n=14)	
Цитохром С, нг/мл	0,53±0,06 ^{1,2}	0,92±0,07 ^{1,2}	0,88±0,04 ¹	0,75±0,06 ^{1,2}	0,80±0,07 ^{1,2}	0,28±0,03
Аннексин-V, нг/мл	5,60±0,53 ²	11,60±1,42 ^{1,2}	8,90±0,45 ¹	6,33±0,53 ^{1,2}	10,4±1,70 ^{1,2}	4,20±0,27
sFas-R, нг/мл	0,24±0,02	0,26±0,02 ¹	0,21±0,03	0,21±0,02	0,30±0,02 ^{1,2}	0,21±0,01
sFas-L, нг/мл	0,43±0,02 ^{1,2}	0,80±0,03 ^{1,2}	0,32±0,04	0,38±0,04 ²	0,97±0,35 ^{1,2}	0,37±0,03
СОД, нг/мл	98,80±9,10	84,20±10,32 ¹	67,45±9,93 ¹	67,81±3,64 ¹	73,94±11,73 ¹	112,25±8,15
NO, мкмоль/л	82,31±6,93 ²	101,00±8,53 ^{1,2}	88,95±7,45 ¹	79,93±4,75 ²	104,70±10,84 ^{1,2}	66,00±3,40

дией при ДКМП отмечена наибольшая степень выраженности клеточной гибели (табл. 2).

Нарастание тяжести ХСН у детей с ДКМП характеризовалось прогрессивным снижением сократительной способности миокарда, увеличением кардиоторакального индекса (КТИ), размеров полостей сердца, повышением давления в легочной артерии, что сопровождалось высвобождением цитохрома С, sFas-L, sFas-R и аннексина-V. При этом отмечена достоверная обратная корреляционная связь ФВ с концентрацией цитохрома С ($r=-0,42$, $p<0,05$), прямая умеренная корреляционная связь КТИ с содержанием аннексина-V ($r=0,40$, $p<0,05$) и прямая корреляционная зависимость между концентрацией sFas-L и размерами полостей ЛЖ (КСР: $r=0,54$, $p<0,05$; КДР: $r=0,47$, $p<0,05$). Это позволяет сделать вывод о роли апоптоза в развитии систолической дисфункции у таких детей.

Уменьшение соотношения скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ (V1/V2) у пациентов с ДКМП II-III стадией НК, сопровождающееся значительным повышением давления в легочной артерии, сочеталось с увеличением концентрации всех изучаемых агентов ПКГ и коррелировало с увеличением концентрации NO ($r=-0,46$, $p<0,05$). Анализ выявленных связей указывает на значимость апоптоза в развитии дисфункции ЛЖ, обусловленную в том числе и гемодинамическими нарушениями.

Клиническое состояние детей с РКМП характеризовалось тяжелым непрерывно прогрессирующим течением ХСН, резистентным к проводимой терапии. В 55% (6 детей) случаев отмечен неблагоприятный исход РКМП. В связи с малочисленностью этой группы детей не представилось возможным распределить ХСН по стадиям НК.

У детей с проявлениями ХСН при РКМП компоненты системы sFas-R/sFas-L не отличались от контрольных значений. Гемодинамические нарушения по малому и большому кругу кровообращения, сопровождающиеся увеличением полостей сердца у этих детей, сочетались с повышением апоптической активности в виде увеличения количества цитохрома С и аннексина-V, что достоверно отличалось ($p<0,001$) от этих показателей в референтной группе.

Установлена корреляционная зависимость содержания цитохрома С от морфофункциональных параметров сердца (КСР: $r=0,51$, $p<0,05$; КДР: $r=0,48$, $p<0,05$ соответственно), а также от давления в легочной артерии ($r=0,77$, $p<0,05$). Наличие диастолической дисфункции (V1/V2) коррелировало с повышением содержания цитохрома С ($r=0,66$, $p<0,05$), что дает возможность предположить участие процессов апоптоза в нарушении диастолической функции у таких больных.

Выраженность клинических проявлений ХСН у детей с НК II-III стадией при ВПС сопровождалась индукцией всех звеньев клеточной смерти. У большинства обследованных нами детей с ВПС отмечены признаки легочной гипертензии (ЛГ), обусловленные артериовенозным сбросом крови при дефекте межжелудочковой перегородки (ДМЖП), межпредсердной перегородки (ДМПП), открытом аортальном протоке (ОАП) и др. У детей с ВПС ЛГ может быть вызвана увеличением постнагрузки на сердце, что ведет к ремоделированию легочных сосудов, активации симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем и увеличивает образование NO по нитритредуктазному пути [3].

Повышение давления в легочной артерии у детей с ВПС связано в основном с увеличенным легочным кровотоком с преобладанием гиперво-

лемического компонента по малому кругу кровообращения. Одним из основных патофизиологических механизмов развития ЛГ может являться эндотелийзависимая вазоконстрикция, вызванная повышенной концентрацией NO, выявленная нами у больных с ВПС во всех стадиях ХСН.

Полученные клинические данные, отражающие взаимосвязь сывороточных концентраций биологических агентов апоптоза с параметрами ЭХОКГ при ВПС с НК II–III стадий выявили достоверную корреляционную зависимость содержания sFas-R от КСР ($r=0,53$, $p<0,02$), что сочеталось с функциональной выраженностью всех сигнальных систем апоптоза по сравнению с НК I–II стадий. Это указывает на индукцию апоптической гибели клеток у больных в терминальной стадии НК. Нарушение диастолической функции у этих детей сочеталось с повышением концентрации sFas-L, цитохрома C и аннексина-V. Таким образом, развитие декомпенсации у детей с ХСН при ВПС может быть вызвано в том числе и гибелью кардиомиоцитов по программе апоптоза.

Обсуждение

Полученные результаты исследования косвенно свидетельствуют о том, что при ХСН у детей имеют место нарушения механизмов ПКГ, обусловленные биохимическими изменениями в клеточной мембране, митохондриях и цитоплазме. Среди рецепторов цитоплазматического домена гибели клетки Fas-рецептор имеет функцию передачи сигнала к развитию апоптоза и после взаимодействия с лигандом способен индуцировать клеточную гибель [4]. Содержание растворимой формы Fas-L, обнаруженное у детей с ХСН, может быть повышено в результате депонирования внеклеточного домена специфического рецептора. Взаимодействие лиганда с соответствующими субъединицами рецепторов определяется количественными соотношениями рецептора и балансом различных видов медиаторов [5].

Как показали результаты наших исследований, у детей с ХСН уровни растворимых форм Fas-R/Fas-L связаны со степенью тяжести ХСН. Дефицит в проведении сигнала для индукции апоптоза по Fas-зависимому пути, связанный со снижением концентрации sFas-R в общей группе больных с НК I стадией, свидетельствует об устойчивости клеток миокарда к Fas-зависимой ПКГ. Одной из причин толерантности миокарда к этому звену ПКГ может быть активация антиапоптических генов семейства bcl, обнаруженная у больных с СН [6]. По мнению Iversen P.O. и соавт. [6], при различных патологических состояниях миокарда экспрессия данного белка меняется также в зависимости от нейрогуморальной регуляции. Кроме того, выявленное нами у детей с НК I стадией снижение концентрации sFas-R может также быть следствием повышенного содержания антиапопти-

ческого цитокина – ИЛ6, влияющего на процессы реализации ПКГ, в том числе и на состояние системы sFas-R/sFas-L [7]. Снижение экспрессии sFas-R может являться специфическим адаптивным механизмом, означающим угнетение апоптоза.

Повышение продукции sFas-R и sFas-L у пациентов с НК II–III стадий указывает на Fas-индуцированный путь апоптоза, что может быть вызвано усилением экспрессии некоторых провоспалительных цитокинов, обнаруженным рядом авторов у больных с ХСН [7–9]. Так, повышение уровня ФНО α у больных с дисфункцией ЛЖ ведет к увеличению содержания его клеточного рецептора и готовности к апоптическому стимулу [8]. Вместе с тем, ФНО α через повышение активных форм кислорода активирует ядерные факторы гибели клетки [9]. Не исключено, что растворимая форма sFas-L у обследованных нами больных с ХСН синтезируется с участием металлопротеиназ, активность которых повышена у больных с ХСН [10]. Полученные нами данные об увеличении содержания sFas-L в сыворотке крови детей с ХСН согласуются с результатами Owen-Schaub L.V. и соавт. [11], которые показали, что молекулярные механизмы ПКГ у больных миокардитом и симптомами ХСН сопровождаются повышением уровня sFas-L в сыворотке крови.

Прогрессирующее увеличение концентрации sFas-L у детей с НК II–III стадией указывает на выраженность погибающих по программе Fas-зависимого апоптоза кардиомиоцитов у таких больных. Увеличение сывороточного уровня sFas-R и sFas-L у больных с НК II–III стадией отражает баланс системы индуктор–рецептор реализации апоптоза и свидетельствует о том, что на поздних стадиях развития ХСН истощается адаптивный механизм ограниченного влияния индукторов на рецепторы sFas-R.

Не менее важными для апоптоза внутриклеточными факторами являются изменения трансмембранного потенциала митохондрий и перестройка плазматических мембран, что характеризует митохондриальный и мембранный пути ПКГ.

Метаболические изменения в митохондриях и нарушение их структуры у больных с ХСН ассоциируются с рилингом апоптогенных факторов, в т. ч. цитохрома C и аннексина-V. Высвобождение цитохрома C может быть следствием свободнорадикального и перекисного окисления кардиолипина в митохондриях, причиной которого является накопление Ca^{2+} в цитозоле кардиомиоцитов, вызванное уменьшением АТФ-азной активности [12].

Вместе с тем снижение АТФ-азной активности ведет к гиперфосфорилированию актин-миозинового комплекса и повреждению кардиомиоцитов, что способствует нарушению диастолического расслабления, увеличению КДО ЛЖ. Местно синтезированный ФНО α (в противовес системному) способствует также гипоксической миокардиальной

дисфункции путем прямой депрессии контрактильности и индукции апоптоза кардиомиоцитов [8]. При этом основным активатором локальной продукции ФНО α является NO, повышенный уровень которого обнаружен у всех детей с ХСН. Выявленное нами у детей с ХСН повышение концентрации цитохрома С в сыворотке крови на всех этапах течения НК указывает на присутствие митохондриального пути гибели кардиомиоцитов в развитии декомпенсации.

Важным событием митохондриального пути гибели клетки являются изменения трансмембранного потенциала митохондрий и перестройка плазматической мембраны. Митохондрии, являясь своеобразными сенсорами кислородного обеспечения клеток, реагируют при различных гипоксических состояниях. Считается, что одним из факторов апоптотического эффекта митохондрий является митохондриальный NO, высокая концентрация которого необратимо ингибирует респирацию митохондрий и повреждает ряд их компонентов. При этом физиологический уровень NO ингибирует открытие поры временной проницаемости (mPTP), а высокий – способствует их появлению [13]. Изменение трансмембранного потенциала митохондрий, открытие mPTP митохондрий ведут к перестройке плазматической мембраны. На определенной фазе ПКГ аннексин-V способен связываться с фосфатидилсеринем (ФС), приводя к потере асимметрии внешнего и внутреннего слоев плазматической мембраны. Увеличение количества аннексина-V у обследованных детей с ХСН отражает процесс модификации погибающих клеток и усиление их фагоцитирования, в результате чего содержание аннексина-V может быть фактором, определяющим степень апоптоза.

Утечка электронов и образование активных метаболитов кислорода (АМК) индуцируют также экспрессию определенных генов, ответственных за повреждение кардиомиоцитов, таких как внутриклеточная адгезивная молекула-1, свободнорадикальная активация факторов транскрипции апоптоза. Имеются данные о способности Ca²⁺ напрямую активировать протеинкиназу С, которая задействована во внутриклеточном каскаде трансдукции апоптотического сигнала на ДНК. Предполагается, что проапоптотический эффект NO реализуется также фрагментацией ДНК под воздействием пероксинитрита, который в свою очередь приводит к развитию р53-зависимого апоптоза [9].

Перераспределение цитохрома С в цитозоле происходит до активации каспаз и фрагментации ДНК, которые считаются критериями апоптоза, следовательно измерение выхода цитохрома С из митохондрий можно использовать как инструмент

для определения ранних этапов инициации апоптоза в клетках у детей с ХСН. Цитохром С, высвобождаясь в цитоплазму, вызывает образование высокомолекулярного комплекса, способного активировать каспазу-9, и тем самым усиливает внутреннее ядерное звено смерти кардиомиоцитов.

Проявление дисфункции митохондрий, вызванное гипоксией и перегрузкой кальцием, может быть причиной отклонения в работе антиоксидантной ферментативной системы. В ряде клинических и экспериментальных исследований показано, что генерация АМК повышается при ХСН, что является триггером повышения уровня провоспалительных цитокинов, снижения антиоксидативного защитного механизма и катехоламинов [14, 15].

По всей вероятности, обнаруженное нами у детей с ХСН снижение содержания СОД является следствием уменьшения концентрации его метаболитов, в т. ч. марганца, а также искаженной экспрессии гена Zn/Cu СОД в этих условиях [15].

Выявленное у детей с ХСН снижение активности СОД нарушает соотношение ферментативных компонентов антиоксидантной защиты, может приводить к дополнительной генерации АМК и является одним из проявлений оксидативного стресса. Не исключено, что данный дисбаланс не позволяет нейтрализовать «агрессивность» процессов свободнорадикального окисления в силу недостаточности детоксикационной функции СОД у детей с НК.

Кардиальные эффекты NO связаны как с системной эндотелиальной его продукцией, так и с наличием NO-синтаз в миокарде. NO отводится большая роль в реализации и контроле апоптоза. Показано, что цитокининдуцированная iNOS-синтаза стимулирует увеличение образования NO, который снижает насосную функцию сердца и индуцирует апоптоз. При этом активированная цитокинами экспрессия NO усиливается и поддерживается в присутствии таких медиаторов, как норадреналин, ангиотензин II, вазопрессин, активация синтеза которых имеет значение в развитии ХСН [3].

Таким образом, ПКГ с участием всех молекулярных компонентов вовлечена в патогенез ХСН у детей. При этом апоптоз развивается в результате таких аномалий метаболизма, которые могут лежать в основе этого синдрома: формирование окислительного стресса, воспаление, повреждение митохондрий. Поэтому кардиопротективное действие фармакологических препаратов для лечения больных с ХСН должно быть направлено на блокирование как процессов апоптоза, так и первичных повреждений, лежащих в основе НК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eltyeb A, Graham S. Apoptosis in chronic heart failure. *Cardiology*. 2007; 114 (3): 375–379.

2. Xiao J, She Q, Wang Y et al. Effect of allopurinol on

cardiomyocyte apoptosis in rats after myocardial infarction. *Eur. J. of Heart Failure*. 2009; 11 (1): 20–27.

3. Marnett LJ, Wright TL, Crews BC et al. Regulation of

prostaglandin biosynthesis by nitric oxide is revealed by targeted deletion of inducible nitric-oxide synthase. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (18): 3427–3430.

4. *Казначеева К.С.* Механизмы развития цитокининдуцированного апоптоза. *Гематол. и трансфузиол.* 1999; 44 (1): 40–43.

5. *Cai WJ, Devaux B, Schaper W et al.* The role of Fas/APO 1 and apoptosis in the development of human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis.* 1997; 131: 177–186.

6. *Iversen PO, Woldbaek PR, Tonnessen T et al.* Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. *Am. J. Physiol.* 2002; 282 (1): R166–R172.

7. *Joashi U, Tibby SM, Turner C et al.* Soluble Fas may be a proinflammatory marker after cardiopulmonary bypass in children. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 2002; 123: 137–144.

8. *Бойчук С.В., Мустафин И.Г.* Fas-рецептор и его роль при atopических заболеваниях. *Иммунология.* 2001; 3: 24–29.

9. *Nakano K, Vousden KH.* PUMA, a novel proapoptotic gene, is induced by p53. *Mol. Cell.* 2001; 7: 683–694.

10. *Matute-Bello G, Wurfel MM, Lee JS et al.* Essential Role

of MMP-12 in Fas-Induced Lung Fibrosis. *Cell. Mol. Biol.* 2007; 37 (2): 210–221.

11. *Owen-Schaub LB, Yonehara S, Crump WL et al.* DNA fragmentation and cell death is selectively triggered in activated human lymphocytes by Fas antigen engagement. *Cell. Immunol.* 1992; 140 (1): 197–205.

12. *Демин Е.М., Проскурнина Е.В., Владимиров Ю.А.* Антиоксидантное действие дигидрокверцетина и рутина в пероксидазных реакциях, катализируемых цитохромом С. *Химия.* 2008; 49 (5): 354–360.

13. *Brown GC.* Nitric oxide and mitochondrial respiration. *Bioenergetics.* 1999; 1411 (2): 351–369.

14. *Затейщиков Д.А., Митушкина Л.О., Кудряшова О.Ю.* Полиморфизм генов NO-синтазы и рецептора ангиотензина II первого типа и эндотелиальный гемостаз у больных ИБС. *Кардиология.* 2000; 40 (11): 28–32.

15. *Окунева Г.Н., Чернявский А.М., Левичева Е.Н. и др.* Распределение химических элементов в разных отделах сердца больных ишемической болезнью сердца с острой сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2008; 48 (2): 41–46.