



УДК 616.127-092-085:616.153.915-004.6

MYOCARDIAL DAMAGE DUE TO HYPERLIPIDEMIA: PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND PHARMACOLOGICAL CARDIOPROTECTION. THE REVIEW

ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ВНАСЛІДОК ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ: ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНА КАРДІОПРОТЕКЦІЯ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Chernyshov V.A. / Чернишов В.А.

DM, PhD. / д.мед.н.

ORCID ID: 0000-0001-6189-4595

*L.T.Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
Kharkiv, Lubov Malaya's Avenue, 2-a, 61039**ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»,
Харків, проспект Любові Малої, 2-а, 61039***Bogun L.V. / Богун Л.В.**

с.т.с., ас.проф. / к.мед.н., доц.

ORCID ID: 0000-0002-7993-3772

*V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Svobody Sq. 4, 61022**Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Харків, пл. Свободи 4, 61022*

Анотація. Огляд літератури висвітлює сучасні уявлення про вплив гіперліпідемії (ГЛП) на функціональний стан міокарда, механізми пошкодження міокарда внаслідок ГЛП, взаємозв'язок серцевої недостатності (СН) з ліпідами сироватки крові, кардіопротекторні ефекти гіполіпідемічних засобів (ГЛЗ), антиоксидантів, препаратів, які покращують метаболізм міокарда.

При обговоренні впливу ГЛП на функціональний стан міокарда та його електрофізіологію, увагу приділено участі ліпідів і ліпопротеїдів сироватки крові в регуляції мікроциркуляторної функції, активації тучних клітин, розладах імунної системи і клітинної аутофагії, впливі на іонні токи в міокарді передсердь і шлуночків, участі в електричному ремоделюванні міокарда та виникненні аритмій.

Серед механізмів пошкодження міокарда внаслідок ГЛП розглянуто накопичення ліпідів в міокарді, запальну відповідь організму на ГЛП, оксидативний стрес, зміни ендоплазматичного ретикулуму та мітохондрій, участь порушень ліпідного обміну у підвищенні ризику СН, асоціацію окремих показників ліпідного спектра крові з клінічним перебігом СН та її прогнозом.

При розгляданні питань медикаментозної кардіопротекції акцент зроблено на протективний вплив ГЛЗ (статинів, фібрів, омега-3 поліненасичених жирних кислот) на функцію серцевого м'яза. Наведено дані щодо користі антиоксидантної терапії (ресвератролом, коензимом Q10, плодами глоду, шалфеєм червоно корінним, астрагалом) в корекції міокардальної дисфункції, спричиненої ГЛП. Обговорюються основні метаболічні ефекти триметазидину, ранолазину, препаратів з регулюючим впливом на системний енергетичний метаболізм (пірциліну (пергексиліну), етомоксу), інгібіторів піруватдегідрогеназної кінази, які необхідні для відновлення порушеної внаслідок ГЛП функції міокарда.

Ключові слова: гіперліпідемія, пошкодження міокарда, запалення, оксидативний стрес, мітохондріальна дисфункція, гіполіпідемічна терапія, кардіопротекція.



Вступ.

Гіперліпідемія (ГЛП) визначається як підвищення вмісту в сироватці крові натще тригліцеридів (ТГ) і/або загального холестерину (ЗХС). Фенотипами ГЛП можуть бути гіпертригліцеридемія (ГТГ), гіперхолестеринемія (ГХС), змішана ГЛП та високі рівні холестерину (ХС) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). За етіологією ГЛП може бути спадково зумовленою та набутою. Остання асоціюється з низкою чинників, на які можна вплинути певними заходами, або це здійснити неможливо (вік, стать, расова належність) [19].

Чисельні дослідження продемонстрували, що ГЛП може не тільки провокувати розвиток атеросклерозу в кровоносних судинах, але й чинити безпосередній вплив на серце, збільшуючи ішемічне /реперфузійне пошкодження та послаблюючи відповідь міокарда на кардіопротективні заходи, такі як ішемічне прекондиціювання і посткондиціювання. Навіть при відсутності явного стенозу коронарної артерії, тривало існуюча ГЛП призводить до накопичення ліпідів в міокарді, пошкоджуючи його скорочувальну функцію та електрофізіологічну активність [37]. В останні роки окремі дослідники стверджують, що міокардіальне пошкодження в умовах ГЛП виникає навіть тоді, коли остання не спричиняє прогресування ішемічної кардіоміопатії або не супроводжується іншими метаболічними захворюваннями [11, 40]. Також відомо про асоціацію ГЛП з не ішемічною серцевою недостатністю (СН), реверсія котрої спостерігається у разі успішного контролю показників ліпідного спектра крові [37].

Патофізіологічні дослідження свідчать про існування в умовах ГЛП структурних змін кардіоміоцитів у вигляді фіброзу і навіть інтерстиціальних геморагій [3]. Надмірне споживання тваринних жирів сприяє клітинному апоптозу, фероптозу, аутофагії, які залучаються в патогенез різних хвороб або патологічних станів [34]. Біохімічні дослідження підтверджують участь харчування з високим вмістом тваринних жирів в ініціації системної запальної реакції організму через підвищення продукції вільних радикалів кисню (ВРК), пригнічення експресії нуклеарних факторів в антиоксидантній системі та



пошкоджуючого впливу на структуру і функцію мітохондрій [21].

Однак, незважаючи на інтенсифікацію досліджень з наслідків ГЛП на організм людини, механізми безпосереднього впливу надлишку ліпідів в крові на міокард залишаються не зовсім зрозумілими.

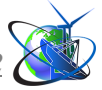
Отже, метою огляду літератури є стисле висвітлення сучасних уявлень про вплив ГЛП на функціональний стан міокарда, механізми пошкодження міокарда внаслідок ГЛП, про взаємозв'язок СН з ліпідами сироватки крові та кардіопротекторні ефекти гіполіпідемічних засобів (ГЛЗ), антиоксидантів, препаратів, які покращують метаболізм міокарда.

Проведено пошук джерел за 2016-2024 рр. у базах даних PubMed / Medline, Scopus, Web of Science інформаційної мережі Internet за ключовими словами: «hyperlipidemia», «myocardial damage», «inflammation», «oxidative stress», «mitochondrial dysfunction», «lipid-lowering therapy», «cardioprotection». Для аналізу відібрано 41 статтю.

Основний текст.

Вплив ГЛП на функціональний стан міокарда та його електрофізіологію

Майже всі ліпіди, включаючи ТГ, ЗХС, ХС у складі ЛПНЩ і ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), залучаються до регуляції мікроваскулярної функції. ГХС знижує коронарне кровопостачання і густину капілярів, індукує апоптоз капілярних ендотеліальних клітин, призводить до порушення функції лівого шлуночка (ЛШ). ГХС змінює структуру ліпідного шару мембран кардіоміоцитів, впливає на внутрішньоклітинний кальцієвий тік, змінює експресію міозину важкого ланцюга, роблячи міокард більш чутливим до ендогенного пошкодження (гемодинамічне перенавантаження, міокардіальна ішемія, цукровий діабет). ГХС може призводити до ультраструктурних змін в кардіоміоцитах шляхом декількох механізмів. По-перше, дієта з високим вмістом тваринних жирів і ХС через підвищення сироваткових концентрацій ЗХС і вільних жирних кислот (ВЖК) призводить до системного оксидативного стресу і прозапального стану [15]. Активація тучних клітин з їх дегрануляцією



сприяє запаленню і вивільненню профібротичних медіаторів, що призводить до тканинного фіброзу за участю трансформуючого фактора росту [37]. По-друге, при ГХС спостерігаються розлади в імунній системі, які асоціюються з індукцією виробки аутоантитіл до парного рецептора протеїну G і посиленням пошкодження серцевого м'яза [40]. По-третє, недостатня аутофагія призводить до апоптозу і кардіального пошкодження. Протеїн легкого ланцюга 3 (LC3), асоційований з мікротубулами кардіоміоциту, і протеїн p62 відіграють важливу роль в забезпеченні ефективної аутофагії. ГЛП підвищує внутрішньоклітинний рівень p62 і знижує експресію LC3 в кардіоміоцитах. ГХС значно знижує рівні маркерів кардіальної аутофагії, але підвищує рівень розщепленої капсази-3 – маркера серцевого апоптозу [34].

У пацієнтів з сімейною ГХС спостерігається значне зниження ендокардіального і міокардіального повздовжнього напруження, середнього повздовжнього напруження ЛШ та периферичного циркулярного напруження міокарда ЛШ. При цьому високі сироваткові концентрації ХС ЛПНЩ негативно корелюють з величинами повздовжнього і периферичного циркулярного напруження серцевих м'язових волокон [30].

Дані експериментальних досліджень свідчать, що достатньо 8 тижнів для того, щоб дієта, збагачена на жири та вуглеводи, призвела до значного зниження фракції викиду ЛШ, значного підвищення ізовольомічного часу релаксації та кінцевого діастолічного тиску в порожнині ЛШ у експериментальних тварин. Повернення до стандартного дієтичного режиму пацюків лінії SHRSP5/Dmcr лише частково відновлює скорочувальну функцію міокарда і усуває його діастолічну дисфункцію. У кролів з експериментально відтвореною ГЛП ін'єкції пептидів-міметиків до ЛПВЩ вже через 2 тижні суттєво покращують діастолічну функцію міокарда ЛШ [37]. Імовірно, пошкодження міокарда внаслідок ГЛП не має відношення до міокардіальної ішемії чи гіпоксії, спричинених ішемічною хворобою серця (ІХС), що дозволяє припустити безпосередній вплив ліпідів на кардіальну функцію незалежно від судинної системи серця. Цим почасти можна пояснити кардіоваскулярну захворюваність



і смертність у пацієнтів з ГЛП і ожирінням внаслідок міокардіальної дисфункції [27].

Дослідження *in vitro* свідчать про підвищення ризику порушень серцевого ритму внаслідок впливу ВЖК на іонні токи в міокарді передсердь і шлуночків. Дієта з високим вмістом жирів сприяє електричному ре моделюванню міокарда і виникненню аритмій [15].

Гама-рецептори активованого проліфератора пероксисом (PPAR γ), як відомо, беруть участь в регуляції ліпідного метаболізму. Вони прискорюють абсорбцію жирів мембраною кардіоміоциту у пацієнтів з метаболічним синдромом (МС). В експериментальних дослідженнях показано, що опосередковане PPAR γ ліпідне навантаження кардіоміоциту сприяє виникненню мітохондріального оксидативного стресу, через який спостерігається відтік кальцію із саркоплазматичного ретикулулу внаслідок окислення RYR2 іонного каналу і, таким чином, підвищує ризик шлуночкових аритмій. Припускається, що одним із імовірних механізмів запуску шлуночкових аритмій може бути ліпідне перенавантаження кардіоміоцитів внаслідок надмірної експресії PPAR γ , а призначення антиоксидантів з цільовим впливом на мітохондрії знижує виразність шлуночкової аритмії [17].

Кальцій / кальмодулін залежна протеїнкіназа II (CaMKII) може впливати на електрофізіологію кардіоміоцитів і залучатися до механізмів виникнення різних типів аритмій. Дані експериментальних досліджень свідчать, що відтворена ГЛП у мишей спричиняє активацію CaMKII, через яку подовжується потенціал дії, пригнічується активність іонних каналів Cav1.2, Kv4.2/Kv4.3 і сповільнюється швидкість проведення імпульсів по серцевому м'язу. Введення експериментальним тваринам інгібітору CaMKII сприяє усуненню зазначених електрофізіологічних змін [41].

Механізми пошкодження міокарда внаслідок ГЛП

Накопичення ліпідів в міокарді. При певних патологічних умовах, таких як ожиріння, МС або ішемічна кардіоміопатія утилізація ВЖК міокардіальною тканиною знижується, призводячи до накопичення жиру в міокарді, внаслідок



якого виникають запальна відповідь, ліпотоксичність та клітинний фіброз, що призводять до порушення функціонального стану міокарда [13].

Запальна відповідь організму на ГЛП.

ГЛП сприяє підвищенню рівнів факторів запалення (інтерлейкінів (ІЛ) 1 і 6, фактора некрозу пухлин α (ФНП- α)). ГХС асоціюється з підвищенням концентрації в сироватці крові ІЛ-1, ФНП- α та С-реактивного протеїну – потужних чинників ендотеліального судинного запалення. В умовах ГХС ІЛ-6 підвищує експресію рецепторів до ЛПНЩ в тканинах, що провокує транспорт ЛПНЩ із циркулюючої крові до судинного ендотелію, міокарда і периферичних тканин, прискорюючи інтерналізацію й деградацію ЛПНЩ в кардіоміоцитах, судинному ендотелії та клітинах периферичних тканин. Блокада рецепторів до ІЛ-6 може знизити запальну відповідь на ГХС і деградацію ЛПНЩ, з якою, в свою чергу, буде асоціюватися підвищений рівень ЛПНЩ в циркуляції. У зв'язку з цим обіцяючим напрямком досліджень може бути блокування патофізіологічної вісі «ГЛП – запалення» без зниження деградації ЛПНЩ [40].

Рецептори активованого проліфератора пероксисом (PPARs) переважно знаходяться в адипоцитах. Відомо, що PPARs і нуклеарний фактор κB (NF- κB) пригнічують один одного, що сприяє усуненню запалення. Підвищення сироваткової концентрації ЛПНЩ асоціюється з підвищенням рівня окислених ЛПНЩ, які спроможні активувати NF- κB . Наслідками такої активації стають синтез ХС *de novo* в гепатоцитах і пригнічення експресії PPARs, яке сприяє підвищенню рівня і активності ферменту ХС-7- α -гідроксилази, головною дією котрого є сповільнення швидкості синтезу жовчних кислот із ХС. І навпаки, стимуляція PPARs сприяє зменшенню сироваткового вмісту ЗХС за рахунок зниження як рівня, так і активності ХС-7- α -гідроксилази, завдяки чому підвищується використання ХС для синтезу жовчних кислот [14]. Встановлено, що взаємне пригнічення PPARs і NF- κB чинить протизапальний ефект при наявності запалення, спровокованого ФНП- α та ІЛ-6 [10]. CD36 може стимулювати поглинання і деградацію окислених ЛПНЩ макрофагами, що веде до утворення пінистих клітин і підвищення ризику ІХС. Проте деякі типи PPARs

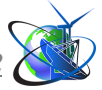


зокрема β/δ спроможні пригнічувати утворення пінистих клітин і чинити протизапальний ефект [26].

ГТГ також стимулює запальну відповідь організму. Після фагоцитозу ліпідів пінисті клітини, утворені макрофагами, беруть участь в запальному процесі при багатьох хворобах. В той час як ТГ сприяють активації макрофагів, надлишок ВЖК в циркуляції ініціює запалення з поліорганим пошкодженням. І навпаки, коли пригнічується синтез ТГ і в сироватці крові знижується вміст ВЖК, фагоцитоз ліпідів макрофагами і секреторна функція останніх щодо таких чинників запалення, як IL-1 β , IL-6 та простагландин E2 значно зменшується [7].

Оксидативний стрес внаслідок ГЛП

ГЛП може сприяти пероксидації ліпідів *in vivo*. ВРК уявляють собою продукти нормального росту і обміну речовин в організмі людини, однак їх надлишкове утворення спричиняє оксидативне пошкодження тканин, бере участь у прискореному старінні організму, виникненні клінічних проявів багатьох захворювань. У пацієнтів з ГЛП ВРК виступають в ролі ключових факторів пошкодження тканин, в тому числі міокарда, внаслідок оксидативного стресу [36]. ВРК звичайно утворюються в мітохондріях під час оксидативного фосфорилування ліпідів. Масивна акумуляція ВРК невід’ємна від надмірної активації нікотинамід- аденін-динуклеотид- фосфат оксидази (НАДФО). Накопичення ВРК в організмі внаслідок ГЛП може пошкоджувати клітини. В цій ситуації найбільш частою відповіддю організму є продукція антиоксидантів для усунення оксидативного пошкодження. Однак в клітинах, які підпали під дію надлишку ВРК, виникають апоптоз або некроз. Нуклеарний фактор NF- κ B не тільки регулює запалення, але й виявляє антиоксидантний ефект, що асоціюється з марганцевою супероксид дисмутазою. Під час перебігу хвороби ВРК пригнічують антиоксидантну дію NF- κ B і посилюють прозапальні механізми, асоційовані з цим нуклеарним фактором [40]. В низці досліджень показано, що рівні окислених ЛПНЩ і ВРК запускають активацію та підвищують експресію фактора 2, пов’язаного з нуклеарним фактором еритроїда (Nrf2), що виступає регулятором клітинної стійкості до окиснювачів. Nrf2 контролює експресію



генів антиоксидантної відповіді для регуляції фізіологічних і патофізіологічних ефектів окиснювачів. Фактор транскрипції Nrf2 відіграє центральну роль в модуляції окислювально-відновлювальних процесів в клітинах організму людини. Вільний Nrf2, присутній в цитоплазмі, потрапляючи до ядра клітини, зв'язується з Maf – протеїном, стимулюючи в наступному продукцію важливих антиоксидантних протеїнів (глутатіону, квінондегідрогенази-1, тіоредоксину та ін.). Експериментальні дослідження продемонстрували ефективність зменшення індукованого ГЛП пошкодження міокарда за рахунок активації Nrf2 антиоксидантної системи. Нажаль, механізм, за яким ГЛП пригнічує експресію Nrf2 не досліджувався імовірно, через те, що саме окисдаивні пошкодження клітин виникають у разі відсутності у останніх ефективної системи антиоксидантного захисту. Некротичні зміни тканин також відбуваються із залученням окисдаивного стресу [2].

Зміни ендоплазматичного ретикулуму та мітохондрій, спричинені ГЛП

ГЛП може пошкоджувати функцію мітохондрій та ендоплазматичного ретикулуму (ЕР) завдяки високому вмісту в крові ВЖК, спроможних підвищувати утворення *in vivo* ВРК, що чинять несприятливу дію на ЕР. Як відомо, ВЖК окислюються в мітохондріях з утворенням аденозинтрифосфату (АТФ), який використовується для енергозабезпечення організму людини. На рівні кардіоміоцитів мітохондріальна дисфункція може мати негативні наслідки у вигляді зниження скорочувальної функції міокарда та патологічних електрофізіологічних змін, які підвищують ризик порушень серцевого ритму [16]. Метаболізм ВЖК в мітохондріях регулюється PPARs, які виконують роль промоторів окислення. Експресія PPARs пригнічується NF- κ B, наслідком чого є зниження окислення ВЖК в мітохондріях, а звідси, зменшення утворення АТФ в кардіоміоцитах і участі АТФ в енергозабезпеченні скорочення серцевого м'яза та електрофізіологічних процесах. Коли в циркулюючій крові зростає рівень ВЖК, їх метаболізм може не прискорюватися у відповідь на це зростання, що сприятиме активації NF- κ B в клітинах тканин і зниженню, таким чином, окислення ВЖК в мітохондріях. Отже, покращити енергозабезпечення міокарда



можна за рахунок пригнічення NF- κ B та активації PPARs. Окислені ЛПНЩ також пригнічують функцію PPARs завдяки активації NF- κ B, що відбивається на метаболічній функції мітохондрій по відношенню до ВЖК. Наведені дані дозволяють припустити, що NF- κ B може бути ключовою ціллю у покращенні функціонального стану мітохондрій через наявність мітохондріальної дисфункції, спричиненої ГЛП. Окислені ЛПНЩ стимулюють продукцію ВРК, а надлишкова продукція останніх спричиняє мітохондріальний стрес і патологічні зміни ЕР, внаслідок чого запускається додаткове утворення ВРК, які суттєво порушують метаболічну функцію мітохондрій. Негативний вплив ВРК на клітини тканин може спричинити клітинний апоптоз внаслідок порушення функції ферментів [36]. Таким чином, зв'язок метаболізму ВЖК із запальною відповіддю організму і оксидативним стресом, індукованих ГЛП, опосередковується активацією NF- κ B, ВРК і пригніченням функції PPARs.

Взаємозв'язок ліпідів сироватки крові із серцевою недостатністю

Сімейна ГХС і ГТГ підвищують ризик виникнення СН. ГЛП спричиняє оксидативний стрес, збільшує вміст в циркулюючій крові ВРК, які пошкоджують судинний ендотелій, знижують біодоступність оксиду азоту (NO), призводячи до дисбалансу між вазодилатацією і вазоконстрикцією на користь останньої. В умовах вазоконстрикції активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) сприяє виникненню кардіофіброзу, який стає причиною як зниження скорочувальної функції міокарда в систолу, так і спроможності міокарда до розслаблення під час діастоли. При сімейній ГХС через активацію РААС і ендотеліальну дисфункцію виникає артеріальна гіпертензія (АГ), яка сприяє гіпертрофії міокарда ЛШ. Саме фібротичні зміни міокарда полегшують перехід від гіпертрофії ЛШ до СН [20].

Низький рівень ЗХС, за даними досліджень, асоціюється з несприятливим прогнозом у пацієнтів з прогресуючою СН і підвищеним рівнем смертності від СН як ішемічного, так і не ішемічного генезу. Асоціацію з несприятливим прогнозом при СН незалежно від її етіології виявляють також низькі рівні ХС ЛПВЩ і ЛПНЩ [8].



P-оксифосфатаза -1 (PON1), за результатами клінічних досліджень, спроможна пригнічувати окисдацію ліпідів, в тому числі ЛПНЩ. Цікаво, що рівень окислених ЛПНЩ в міокарді ЛШ у пацієнтів із СН підвищений і корелює зі зниженою активністю PON1 і зниженою фракцією викиду ЛШ. Хронічне запалення підвищує інтенсивність оксидативного стресу, збільшує міокардіальне пошкодження і асоціюється з прогресуванням СН [1].

Ще одним індуктором оксидативного стресу в кардіоміоцитах сьогодні вважається продукт окислення ЗХС – 7-кето-холестерин (7КХС), вміст якого в еритроцитах у пацієнтів із СН більший, ніж у плазмі крові. Накопичення 7КХС в еритроцитах веде до утворення ВРК і руйнування кардіоміоцитів. Все це свідчить про те, що еритроцити можуть транспортувати 7КХС до тканин серця, що сприятиме апоптозу кардіоміоцитів. Проте причинний взаємозв'язок між підвищеним еритроцитарним вмістом 7КХС і розвитком СН потребує подальших досліджень [31].

Медикаментозна кардіопротекція

Протективний вплив ГЛЗ на серцеву функцію. У пацієнтів з ГЛП застосування сучасних ГЛЗ, як відомо, сприяє зменшенню частоти серцево-судинних подій. Сьогодні відомо, що ГЛЗ покращують функцію ЛШ, пригнічують гіпертрофію міокарда або серцеве ремоделювання завдяки позитивному впливу на васкулярне запалення. В експериментальних дослідженнях на щурах із СН аторвастатин покращував серцеву функцію і запобігав ремоделюванню ЛШ завдяки зниженню активності металопротеїназ 2 та 9. Припускають, що позитивний вплив статинів на ремоделювання серця відбувається на рахунок їх антифібротичної дії, яка реалізується у аторвастатина через пригнічення апоптозу кардіоміоцитів і реверсію мітохондріального метаболізму [37].

Фібрати (похідні фіброевої кислоти), які використовуються сьогодні для корекції ГТГ, спроможні не тільки ефективно знизити підвищені рівні ТГ, але й зменшити запальну відповідь організму на присутність великої кількості ВЖК в циркуляції [32]. В експерименті на ізольованих серцях пацюків фенофібрат



ефективно запобігав ішемії / реперфузії, індукованих шлуночковими порушеннями серцевого ритму, а безофібрат зменшував гіпертрофію міокарда ЛШ і фіброз, які виникли внаслідок гемодинамічного перенавантаження серця [5, 35]. Гемфіброзил в експерименті продемонстрував спроможність зменшувати товщину стінки ЛШ пацієнтів через припинення оксидативного стресу кардіоміоцитів [37]. Препарати омега-3 поліненасичених жирних кислот спроможні знизити підвищений сироватковий вміст ТГ і зменшити виразність запальної відповіді організму на ГЛП [29]. Знизити сироваткову концентрацію ВЖК, ТГ допомагають також зміна способу життя і призначення похідних нікотинової кислоти.

Антиоксидантна терапія. За даними експериментальних досліджень, антиоксидант рослинного походження ресвератрол чинить протективний вплив на міокард, пригнічує пероксидацію ліпідів, виявляє антиапоптотичні властивості, покращує ліпідний профіль сироватки крові в умовах експериментально відтвореної ГЛП у лабораторних тварин [28]. Рослинний екстракт коензим Q10 є важливим дієтичним додатком з кардіопротективними ефектами, зумовленими втручанням коензиму Q10 в процес окислювального фосфорилювання в мітохондріях, властивістю коензиму Q10 чинити протизапальну і гіпохолестеринемічну дію та пригнічувати активність білків і ферментів, що залучаються в апоптоз кардіоміоцитів. Коензим Q10 зменшує розміри міокардіального пошкодження за рахунок пригнічення активності протеїну p62 і підвищення експресії протеїну легкого ланцюга 3 (LC3) у пацієнтів з ГЛП [4]. Плоди глоду у пацієнтів з відтвореною в експерименті ГЛП зменшують масу міокарда і міокардіофіброз, знижують сироватковий вміст ТГ і ХС ЛПНЩ [12]. Шалфей червоно корінний – традиційний компонент китайської фітомедицини – виявляє потужну антиоксидантну дію, активує кровообіг, покращує скорочувальну функцію міокарда і чинить гіполіпідемічний ефект у хворих на ІХС із СН [22, 38]. Китайський рослинний антиоксидант астрагал (tongxinluo) в капсульній формі покращує серцеву функцію у мишей з відтвореною ГЛП за рахунок збільшення густини мікрovasкулярного русла в



міокарді через стимулюючий вплив на ендотеліальний судинний фактор росту (VEGF) [39].

Покращення метаболізму міокарда

Триметазидин в умовах ГЛП зменшує поглинання ВЖК міокардом і посилює утилізацію глюкози мітохондріями, котра є більш ефективним джерелом енергії, ніж ВЖК, і потребує менше кисню для утворення еквівалентної кількості АТФ. Корисні ефекти триметазидину на ремоделювання серця, за даними експериментальних досліджень, можуть бути потенційно пов'язаними з пригніченням розвитку міокардіального фіброзу, індукованого перенавантаженням серця тиском через сигнальний шлях, в реалізації котрого бере участь НАДФО, ВРК і фактор росту сполучної тканини [24]. Відомі також дані про спроможність триметазидину запобігати реперфузійному пошкодженню міокарда, активації запалення, виникненню ендотеліальної дисфункції, апоптозу, а також структурному і електрофізіологічному ремоделюванню міокарда [25].

Ранолазин, який шляхом селективного пригнічення пізнього Na-току запобігає перенавантаженню кардіоміоцитів іонами натрію, і тим самим, блокує накопичення іонів кальцію в клітині, чинить певну протизапальну й антиоксидантну дію та покращує функцію судинного ендотелію [18]. Ранолазин чинить також позитивний ефект на метаболізм глюкози. При клінічному застосуванні препарату відмічається зниження рівня глікозильованого гемоглобіну і частоти повторних епізодів міокардіальної ішемії у хворих на цукровий діабет, а також зменшення частоти випадків переходу порушення толерантності до глюкози в цукровий діабет. Механізм цієї дії ранолазину перебуває на стадії вивчення [6].

Препарати, що регулюють системний енергетичний метаболізм, чинять позитивний вплив на метаболічні процеси в кардіоміоцитах. Піерцилін (пергексилін) [9] і етомокс [23] підвищують утилізацію глюкози кардіоміоцитами через пригнічення активності карнітин-палмітил-трансферази 1 і, таким чином, зменшують негативні наслідки ліпідної акумуляції на



міокардіальний метаболізм. Інгібітори піруватдегідрогеназної кінази також підвищують ефективність метаболічних процесів в кардіоміоцитах в умовах ГЛП, стимулюючи оксидацію міокардіальних вуглеводів [33].

Висновки.

Отже, ГЛП вважається патологічним станом, який може змінювати структуру і функцію кардіоміоцитів ще до появи атеросклеротичних уражень судин. Тривалий час прямі ефекти сироваткових ліпідів на функцію серця незалежно від атеросклерозу не вивчалися. Останнім часом отримано дані, які доводять, що накопичення ліпідів сироватки крові в кардіоміоцитах індукує оксидативний стрес і запальний кардіальний фіброз, знижує здатність кардіоміоцитів до аутофагії, зменшує мікроваскулярну щільність, порушує функцію мітохондрій в клітинах серця і, в решті решт, призводить до кардіальної дисфункції та електрофізіологічних змін міокарда. Знижуючи підвищені показники ліпідного спектра крові, можна ефективно усунути ранню шлуночкову дисфункцію і забезпечити кардіопротекцію. Сучасні ГЛЗ окрім гіполіпідемічної дії мають чисельні інші ефекти, серед яких дослідників приваблює їх безпосередній вплив на міокард. Однак, нажаль, сьогодні залишаються не зовсім зрозумілими механізми й сигнальні шляхи, за якими сироваткові ліпіди ініціюють порушення структури і функції кардіоміоцитів. З клінічної точки зору при ГЛП структурно-функціональні зміни міокарда можуть виникати на тлі відсутності будь-яких скарг пацієнта, асоційованих з ГЛП (наприклад, шкіряні або сухожильні ксантоми, тощо). Тому сьогодні виникає необхідність у створенні потужних діагностичних методів, спроможних виявляти зміни в кардіоміоцитах ще на початку накопичення в них надлишку сироваткових ліпідів. Подальше інтенсивне дослідження молекулярних і патофізіологічних механізмів «гіперліпідемічного міокардіального пошкодження» або «ліпотоксичної кардіоміопатії» створить теоретичну базу для діагностики і лікування серцевої дисфункції у пацієнтів з хронічною ГЛП та сімейною ГХС.



Литература:

1. Adler BL, Christopher-Stine L. Triggers of inflammatory myopathy: insights into pathogenesis. *Discov Med*. 2018; 25(136): 75-83. DOI: PMID: 29579414; PMCID:PMC 5921929.
2. Alonso-Pineiro JA, Gonzalez-Rovira A, Sanchez-Gomar I, et al. Nrf2 and heme oxygenase-1 involvement in atherosclerosis related oxidative stress. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(9): 1463. DOI: 10.3390/antiox10091463.
3. AlSaad AMS, Alasmari F, Abuohashish HM, et al. Renin-angiotensin system blockade by losartan neutralize hypercholesterolemia-induced inflammatory and oxidative injuries. *Redox Rep*. 2020; 25(1): 51-58. DOI: 10.1080/13510002.2020.1763714.
4. Arenas-Jal M, Sune-Negre JM, Garcia-Montoya E. Coenzyme Q10 supplementation: efficacy, safety, and formulation challenges. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2020; 19(2): 574-594. DOI: 10.1111/1541-4337.12539.
5. Bukhari IA, Almotrefi AA, Mohamed OY, et al. Protective effect of fenofibrate against ischemia - / reperfusion – induced cardiac arrhythmias in isolated rat hearts. *Fundam Clin Pharmacol*. 2018; 32(2): 141-6. DOI: 10.1111/fcp.12342.
6. Cassano V, Leo A, Tallarico M, et al. Metabolic and cognitive effects of ranolazine in type 2 diabetes mellitus: Data from an in vivo model. *Nutrients*. 2020; 12(2): 382. DOI: 10.3390/nu12020382.
7. Castoldi A, Monteiro LB, van Teijlingen Bakker N, et al. Triacylglycerol synthesis enhances macrophage inflammatory function. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 4107. DOI: 10.1038/s41467-020-17881-3.
8. Charach G, Argov O, Nochomovitz H, et al. A longitudinal 20 years of follow up showed a decrease in the survival of heart failure patients who maintained low LDL cholesterol levels. *QJM*. 2018; 111(5): 319-325. DOI: 10.1093/qjmed/hcy043.
9. Chong C-R, Sallustio B, Horowitz JD. Drugs that affect cardiac metabolism: focus on perhexiline. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016; 30(4): 399-405. DOI: 10.1007/s10557-016-6664-3.
10. Christofides A, Konstantinidou E, Jani C, Boussiotis VA. The role of



peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses. *Metabolism*. 2021; 114: 154338. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154338.

11.Crisafulli A, Pagliaro P, Roberto S, et al. Diabetic cardiomyopathy and ischemic heart disease. Prevention and therapy by exercise and conditioning. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(8): 2896. DOI: 10.3390/ijms21082896.

12.Diane A, Borthwick F, Wu S, et al. Hypolipidemic and cardioprotective benefits of a novel fireberry hawthorn fruit extract in the JCR:LA-cp rodent model of dyslipidemia and cardiac dysfunction. *Food Funct*. 2016; 7(9): 3943-52. DOI: 10.1039/c6fo01023g.

13.Gupta R, Ranchal P, Mahajan S, et al. Lipid inclusions in cardiac myocytes – a rare case of cardiolipectoxicity. *Future Cardiol*. 2021; 17(2): 293-99. DOI: 10.2217/fca-2020-0076.

14.Heida A, Gruben N, Catrysse L, et al. The hepatocyte IKK: NF- κ B axis promotes liver steatosis by stimulating de novo lipogenesis and cholesterol synthesis. *Mol Metab*. 2021; 54: 101349. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101349.

15.Henderson GC. Plasma free fatty acid concentration as a modifiable risk factor for metabolic disease. *Nutrients*. 2021; 13(8): 2590. DOI: 10.3390/nu13082590.

16.Hu Q, Zhang H, Gutierrez-Cortes N, et al. Increased Drp1 acetylation by lipid overload induces cardiomyocyte death and heart dysfunction. *Circ Res*. 2020; 126(4): 456-70. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315252.

17.Joseph LC, Subramanyam P, Radlicz C, et al. Mitochondrial oxidative stress during cardiac lipid overload causes intracellular calcium leak and arrhythmia. *Heart Rhythm*. 2016; 13(8): 1699-706. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.05.002.

18.Kaplan A, Amin G, Abidi E, et al. Role of ranolazine in heart failure: from cellular to clinic perspective. *Eur J Pharmacol*. 2022; 919: 174787. DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.174787.

19.Karr S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. *Am J Manag Care*. 2017; 23(9 Suppl.): S139-48. DOI: PMID: 28978219.

20.Khan Z, Suleman M, Maqsood A, et al. Unveiling cardiovascular connections between familial hypercholesterolemia (FH) and left ventricular hypertrophy (LVH).



Bio Scientific Review. 2024; 6(1): 55-69. DOI: 10.32350/bsr.61.iii.

21.Li K, Deng Y, Deng G, et al. High cholesterol induces apoptosis and autophagy through the ROS-activated AKT/FOXO1 pathway in tendon-derived stem cells. Stem Cell Res Ther. 2020; 11(1): 131. DOI: 10.1186/s13287-020-01643-5

22.Liu Y, Xu W, Xiong Y, et al. Evaluations of the effect of Huang Qi against heart failure based on comprehensive echocardiography index and metabolomics. Phytomedicine. 2018; 50: 205-12. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.04.027.

23.Lundsgaard A-M, Fritzen AM, Nicolaisen TS, et al. Glucometabolic consequences of acute and prolonged inhibition of fatty oxidation. J Lipid Res. 2020; 61(1): 10-19. DOI: 10.1194/jlr.RA119000177.

24.Mansur AJ. Cardiac effects of trimetazidine in diabetic rats. Arq Bras Cardiol. 2019; 112(2): 179. DOI: 10.5935/abc.20190012.

25.Marzilli M, Vinereanu D, Lopaschuk G, et al. Trimetazidine in cardiovascular medicine. Int J Cardiol. 2019; 293:39-44. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.05.063.

26.Mirza AZ, Althagafi II, Shamshad H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. Eur J Med Chem. 2019; 166:502-13. DOI: 10.1016/j.eimech.2019.01.067.

27.Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2021; 143(21): e984-e1010. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000973.

28.Rascovic A, Cucuz V, Torovic L, et al. Resveratrol supplementation improves metabolic control in rats with induced hyperlipidemia and type 2 diabetes. Saudi Pharm J. 2019; 27(7): 1036-43. DOI: 10.1016/j.jsps.2019.08.006.

29.Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, et al. Omega-3 and cardiovascular prevention – is this still a choice? Pharmacol Res. 2022; 182: 106342. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106342.

30.Saracoglu E, Kilis S, Vuruskan E, et al. Prediction of subtle left ventricular systolic dysfunction in homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia: genetic analyses and speckle tracking echocardiography study. Echocardiography. 2018; 35(9): 1289-99. DOI: 10.1111/echo.14021.



31.Tang HY, Wang CH, Ho HY, et al. Lipidomics reveals accumulation of the oxidized cholesterol in erythrocytes of heart failure patients. *Redox Biol.* 2018; 14: 499-508. DOI: 10.1016/j.redox.2017.10.020.

32.Tao H, Yancey PG, Blakemore JL, et al. Macrophage SR-BI modulates autophagy via VPS34 complex and PPAR α transcription of Tfeb in atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2021; 131(7): e94229. DOI: 10.1172/JCI94229.

33.Wu C-Y, Satapati S, Gui W, et al. A novel inhibitor of pyruvate dehydrogenase kinase stimulates myocardial carbohydrate oxidation in diet-induced obesity. *J Biol Chem.* 2018; 293(25): 9604-13. DOI: 10.1074/jbc.RA118.002838.

34.Xie Y, Li J, Kang R, Tang D. Interplay between lipid metabolism and autophagy. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8: 431. DOI: 10.3389/fcell.2020.00431.

35.Xu SC, Ma ZG, Wei WY, et al. Bezafibrate attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis. *PPAR Res.* 2017; 2017: 5789714. DOI: 10.1155/2017/5789714.

36.Yang S, Lian G. ROS and diseases: Role in metabolism and energy supply. *Mol Cell Biochem.* 2020; 98(2): 263-77. DOI: 10.1007/s11010-019-03667-9.

37.Yao YS, Di LT, Zeng ZH. Mechanisms underlying direct actions of hyperlipidemia on myocardium. An updated review. *Lipids Health Dis.* 2020; 19(1): 23. DOI: 10.1186/s12944-019-1171-8.

38.Yu L, Zhou C, Luo Z, et al. The lipid lowering effects of Danhong and Huangqi injections: a meta-analysis of clinical controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2018; 17(1): 106. DOI: 10.1186/s12944-018-0760-2.

39.Yuan GQ, Gao S, Geng YJ, et al. Tongxinluo improves Apolipoprotein E – deficient mouse heart function. *Clin Med J.* 2018; 131(5): 544-52. DOI: 10.4103/0366-6999.226063.

40.Zhang Z, Wu H, Wang T, et al. Mechanisms of myocardial damage due to hyperlipidemia: a review of recent studies. *Med Sci Monit.* 2022; 28: e937051. DOI: 10.12659/MSM.937051.

41.Zhong P, Duan D, Huang Y, Huang H. CaMKII activation promotes cardiac electrical remodeling and increases the susceptibility to arrhythmia induction in high-



fat diet-fed mice with hyperlipidemia conditions. J Cardiovasc Pharmacol. 2017; 70(4): 245-54. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000512.

Abstract. *The review elucidates contemporary views about an influence of hyperlipidemia (HL) on myocardial function and the mechanisms of myocardial damage due to HL, about a relationship between heart failure (HF) and serum lipids, and also about cardioprotective effects of lipid lowering drugs (LLD), antioxidants and medications improved myocardial metabolism.*

In discussion of the influence of HL on myocardial function and electrophysiology an attention is paid for the participation of serum lipids and lipoproteins in regulation of microvascular function and activation of mast cells, in disorders of immune system and cellular autophagy as well as in influence on ionic currents in atrial and ventricular myocardium remodeling and arrhythmias development.

The mechanisms of myocardial damage due to HL considered in the review include cardiac lipid accumulation, inflammatory response of the body to HL, oxidative stress, changes in the endoplasmic reticulum and mitochondria, a participation of lipid metabolism disorders in elevation of HF risk, an association of some lipid profile indices with clinical course of HF and its prognosis.

In consideration of some questions concerned pharmacological cardioprotection an accent was made on protective influence of LLD (statins, fibrates, omega-3 unsaturated fatty acids) on cardiac muscle function. Some data about benefit of antioxidant therapy with resveratrol, coenzyme Q10, hawthorn, salvia miltiorrhiza and astragalus miltiorrhiza in correction of myocardial dysfunction caused by HL are adduced. The principal metabolic effects of trimetazidine, ranolazine, some drugs regulated systemic energy metabolism such as pierciline (perhexiline) and etomox as well as pyruvate dehydrogenase kinase inhibitors required for a restoration of myocardial function impaired due to HL are discussed.

Key words: *hyperlipidemia, myocardial damage, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, lipid lowering therapy, cardioprotection.*

Статтю надіслано: 27.03.2025 р.

© Чернишов В.А.,

Богун Л.В.