



# Митохондриальная дисфункция при метаболическом синдроме

*В последние годы особый интерес отечественных и зарубежных исследователей вызывает проблема профилактики и лечения жировой болезни печени как компонента метаболического синдрома. Значительное место в патогенезе жировой болезни печени занимают митохондриальные дисфункции. Этому вопросу был посвящен доклад заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, д.м.н., профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург) Сергея Владимировича ОКОВИТОГО, прозвучавший в рамках ежегодного конгресса «Гепатология сегодня».*



**В** основе морфологических, биохимических и функциональных изменений при жировой болезни (ЖБП) печени лежат гиперпродукция свободных жирных кислот (СЖК), увеличение их поступления в печень, а также гиперактивация свободнорадикального окисления (СРО). На фоне усиления СРО возрастает интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ). Избыточное отложение жира в гепатоцитах приводит к развитию жировой дистрофии. Гиперпродукция и окисление СЖК в митохондриях способствуют образованию свободных радикалов, которые подавляют выработку клеточных антиоксидантов. Следствием этого становятся окислительный стресс и клеточный энергодефицит.

Таким образом, при ЖБП избыточный пул свободных радикалов способствует повреждению сначала митохондриальных структур, затем клеточных мембран в целом, гибели клетки путем некроза или быстрой инициации апоптоза. Все это приводит к достаточно выраженному фибротическому повреждению органа, усугубляя гипоксию.

Тем временем активация свободнорадикальных процессов продолжается. В результате избытка СЖК,

поступающих в печень в большом количестве, в частности, из жировой ткани, развиваются гипоксические изменения, усиливается тканевая гипоксия и митохондриальная дисфункция, гиперактивация СРО. Данные процессы инициируются прежде всего за счет гипоксии, а не нарушения кровоснабжения и микроциркуляции в печени, поскольку в момент, когда включаются компенсаторные механизмы активации энергопродукции, запускается и продукция избыточного количества радикалов. Учитывая, что при ЖБП клетка существует в условиях энергодефицита, продукции естественных антиоксидантных систем не хватает для нейтрализации процесса. Начинается прогрессивное поражение печени с повреждением ее митохондрий.

Многие специалисты рассматривают гипоксию как один из ведущих факторов, влияющих на развитие ЖБП, поскольку при ЖБП промежуточным звеном между избыточным поступлением СЖК и развитием окислительного стресса является тканевая гипоксия. Именно гипоксические явления, сопряженные с дефицитом аденозинтрифосфата и нарушением митохондриального окисления, приводят к активации СРО, роль которого в патогенезе за-

болеваний печени сегодня хорошо известна. При этом во всех тканях происходят изменения вследствие индукции факторов, защищающих клетку от гипоксии.

Важнейшую роль при тканевой гипоксии играет кислородчувствительный протеиновый комплекс – гипоксия-индуцибельный фактор, который активируется в местах регуляции кислородных путей и обеспечивает быстрый ответ на гипоксию. Но этот же фактор будет отвечать и за неоплазию гепатоцита. Факторы развития ЖБП усиливаются под действием митохондриальной дисфункции с нарушением митохондриального окислительного фосфорилирования, повреждением эндоплазматического ретикулума, изменением генной активности, в том числе генов, отвечающих за глюконеогенез, транспорт глюкозы, с одновременным увеличением синтеза провоспалительных цитокинов и нарушением в итоге углеводного и липидного обмена.

Гипоксия, независимо от типа (тканевая или интермиттирующая), приводит к появлению состояний, характерных для метаболического синдрома: инсулинорезистентности, нарушению функции жировой ткани, сердца, эндотелиальной дисфункции.

# РЕМАКСОЛ® ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ

Реклама

## РЕМАКСОЛ®

ЗАЩИЩЕН ПАТЕНТОМ. ПРОИЗВОДИТСЯ ПО GMP



## КАЖДАЯ КЛЕТКА ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

- Комплексно решает проблему гепатопротекции
- Эффективен при широком спектре заболеваний печени
- Быстро нормализует показатели синдрома цитолиза, холестаза
- Улучшает самочувствие больных
- Сокращает сроки лечения



РОССИЯ, 192102, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,  
УЛ. САЛОВА, Д. 72, КОР. 2, ЛИТ. А,  
ТЕЛ.: +7 (812) 710-82-25  
WWW.POLYSAN.RU, INFO@POLYSAN.RU



Развитие жировой дистрофии у пациентов с вирусными гепатитами, в том числе не употребляющих алкоголь, также тесно связано с митохондриальной дисфункцией. Место первичной репликации вируса гепатита С – митохондрии гепатоцитов. Он может вызвать митохондриальную дисфункцию, что повышает риск развития печеночной недостаточности, фиброзирование. На фоне митохондриальной дисфункции усугубляются стеатоз, инсулинорезистентность, апоптоз, фиброз печени. Иногда к развитию ЖБП приводят мутации генов. В частности, это дефект в деацетилировании митохондриальных белков. Белки, которые в норме должны деацетилировать ряд мембранных белков митохондрий, практически не работают. В результате резко снижается активность метаболитических ферментов, возрастают инсулинорезистентность, выраженность ожирения, стеатоза и воспаления, ЖБП быстро прогрессирует и развивается стеатогепатит<sup>1</sup>. Перичеллюлярный фиброз у пациентов, имеющих гипоксические эпизоды, – необратимый фактор. Формируется перичеллюлярный фиброз с нарушением обменных процессов между клетками, образованием цирротических изменений и нарушением кровоснабжения с ухудшением микроциркуляции. Это приводит к развитию тяжелых осложнений и развитию перманентной гипоксии, которая будет сопровождаться неконтролируемым ростом СРО и в итоге спровоцирует гибель органа.

При гипоксии, развивающейся в случае ЖБП и фиброза, в клетке в первую очередь наступают изменения в митохондриях, за исключением жировых вакуолей, формирующихся еще ранее. Количество митохондрий не сопровождается увеличением плотности их внутренних мембран. При ЖБП и фиброзе возрастает объем митохондрий. Образуются гигантские митохондрии, заполняющие большую площадь

клетки, но продуцирующие энергии меньше, чем совокупность неизменных митохондрий в нормальной клетке. Развивается тяжелый энергодефицит.

Этиологические факторы возникновения митохондриальной дисфункции разнообразны: нарушение бета-окисления, прием лекарственных средств и алкоголя, действие вирусных агентов и др.

Активация сукцинат-оксидазного окисления в условиях гипоксии способствует коррекции физиологических процессов в клетке на уровне митохондрий – нормализует электрон-транспортную функцию дыхательной цепи, активизирует ферменты. Это ненадолго облегчает поступление кислорода в клетку и восстанавливает аэробный энергетический обмен. Между тем активация сукцинат-оксидазного окисления не может длиться бесконечно, поскольку является временным компенсаторным механизмом.

В условиях дефицита антиоксидантного субстрата, активной работы цитохромов, которые начинают окислять избыток жирных кислот, усиливается процесс пероксидации. Возрастание активности провоспалительных ферментов и других факторов приводит к поддержанию и развитию воспалительного процесса.

В настоящее время ученые рассматривают подходы к компенсации митохондриальных нарушений с помощью методов биомедицины. При традиционном способе коррекции митохондриальных нарушений при гипоксии современная медицина использует вещества, способные защитить клетку от гипоксии.

Сукцинатсодержащие препараты обладают антигипоксантным, антиоксидантным, мембраностабилизирующим и детоксицирующим действием. Экзогенно вводимый сукцинат (янтарная кислота) при гипоксии поддерживает активность сукцинатдегидрогеназного звена – ФАД-зависимого звена цикла Кребса,

менее чувствительного к гипоксии по сравнению с НАД-зависимыми оксидазами. Окисление сукцината наиболее устойчиво к оксидативному повреждению. Это позволяет определенное время поддерживать энергопродукцию в клетке при наличии в митохондриях субстрата окисления, в данном звене – сукцината. Таким образом, превращение янтарной кислоты в организме связано с производством энергии, необходимой для обеспечения жизнедеятельности. Благодаря уникальным свойствам янтарная кислота считается универсальным гепатотропным препаратом для применения при различных поражениях печени как в лечебных, так и в лечебно-профилактических целях.

Сегодня на фармацевтическом рынке представлен отечественный препарат Ремаксол (компания-производитель «ПОЛИСАН»). Это не только сбалансированный полиионный инфузионный раствор. В его состав входят также физиологически активные компоненты – янтарная кислота, метионин, инозин и никотинамид. Препарат Ремаксол не только оказывает гепатопротекторный эффект, но и улучшает энергетическое обеспечение гепатоцитов, повышает устойчивость мембран гепатоцитов к ПОЛ, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты.

Эффективность применения препарата Ремаксол в терапии ЖБП обусловлена воздействием на основные механизмы развития повреждения печени, что позволяет корректировать митохондриальную дисфункцию, повреждение мембран гепатоцитов и окислительный стресс. Препарат Ремаксол может быть использован как средство инициальной терапии в рамках патогенетического лечения, а также при невозможности элиминации этиологического фактора. Указанные гепатопротекторные свойства Ремаксолола делают его перспективным в лечении нарушений функции печени. ©

<sup>1</sup> Hirschey M.D., Shimazu T., Jing E. et al. SIRT3 deficiency and mitochondrial protein hyperacetylation accelerate the development of the metabolic syndrome // Mol. Cell. 2011. Vol. 44. № 2. P. 177–190.