

Д. Ю. ИВКИН, С. В. ОКОВИТЫЙ

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Цитохром С как средство комплексной патогенетической терапии различных заболеваний

Ивкин Дмитрий Юрьевич

к. б. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» МЗ РФ, директор центра экспериментальной фармакологии СПХФА МЗ РФ
E-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Резюме. Рассмотрены возможности применения препарата патогенетической терапии с целью предотвращения развития необратимых изменений в органах при присутствии гипоксического компонента в патогенезе заболевания. Представлены основные показания к применению и схемы.

Ключевые слова: ангиология, гипоксия, кардиология, нарушение мозгового кровообращения, сердечно-сосудистые заболевания.

D. YU. IVKIN, S. V. OKOVITY

FSBEI HE «St. Petersburg state chemical and pharmaceutical academy»
Ministry of health of the Russian Federation, St. Petersburg

Cytochrome C as a means of complex pathogenetic therapy of various diseases

Dmitry Yu. Ivkin

candidate of biological sciences, associate professor at department of pharmacology and clinical pharmacology, FSBEI HE «Saint-Petersburg state chemical and pharmaceutical academy», Ministry of health of the Russian Federation, director of the center for experimental pharmacology SPCFU MH of the RF
E-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Summary. The possibilities of application of the pathogenetic therapy preparation with the purpose of preventing the development of irreversible changes in the organs in the presence of a hypoxic component in the pathogenesis of the disease are considered. The main indications for use and schemes are presented.

Key words: angiology, hypoxia, cardiology, cerebral circulation disorder, cardiovascular diseases.

Цитохром С представляет собой митохондриальный белок с молекулярным весом 12 500 Да, содержащий в составе простетической группы атом железа, способного переходить из двухвалентного в трехвалентное и обратно, участвуя в переносе электронов между комплексами кофермента Q-цитохром С-редуктазы и цитохром С-оксидазы, не связывая кислород и участвуя в тканевом дыхании [7, 9]. Молекула свернута в компактную глобулу, в которой большинство гидрофильных групп располагаются снаружи, а гидрофобных – внутри (рис. 1) [3].

Сырье для изготовления препарата «Цитохром С» обычно получают из сердец крупного рогатого скота, однако возможно его получение и из лососевых рыб, например кеты [3]. Описан также химический синтез цитохрома С и его модифицированных аналогов [Carmichael J. A. Wallace, 1989].

Основное фармакологическое действие экзогенно вводимого цитохрома С рассматривается как антигипоксическое. Данный препарат, в сущности, выполняет функцию заместительной терапии, поскольку при гипоксии из-за структурных нарушений митохондрии теряют часть своих компонентов, включая переносчики электронов. В экспериментальных исследованиях доказано, что экзогенный Цитохром С при ги-

поксическом повреждении мембран клеток и митохондрий способен проникать через них и встраиваться в дыхательную цепь, способствуя восстановлению энергопродуцирующего окислительного фосфорилирования (рис. 2).

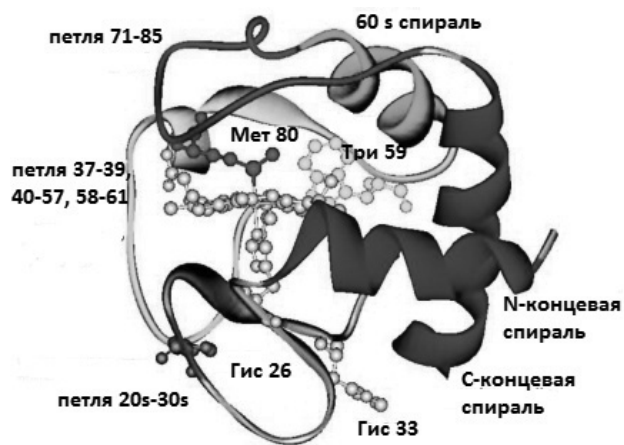
Антигипоксический эффект цитохрома С существенно увеличивается при помещении препарата в липосомы, которые обеспечивают лучшее проникновение его через мембраны [11, 25]. Впервые липосомальная форма цитохрома С (в комплексе с фосфатидилэтаноламином) была получена Scaife и Hill в 1963 году [33].

Цитохром С может быть полезным средством комбинированной терапии различных заболеваний, в патогенезе которых важное значение имеет гипоксическое повреждение.

Сердечно-сосудистые заболевания

Достаточно большое количество исследований посвящено изучению эффективности и безопасности цитохрома С при остром коронарном синдроме. Предпосылками для клинической апробации препарата стали доклинические исследования, где на экспериментальных моделях инфаркта миокарда было показано увеличение сократительной и насосной функций миокарда [5].

Рисунок 1. Структура цитохрома С [32]



В исследовании Юлдашева К. Ю. и др., проведенном в 1990 г., участвовали 25 пациентов (в возрасте от 36 лет до 71 года) с инфарктом миокарда, 11 из которых получали традиционную терапию, а 14 – дополнительно цитохром С по 5 мг 3 раза в день в течение недели. Отмечено благоприятное влияние препарата на функциональное состояние миокарда и его сократительную функцию, а также системную гемодинамику [31].

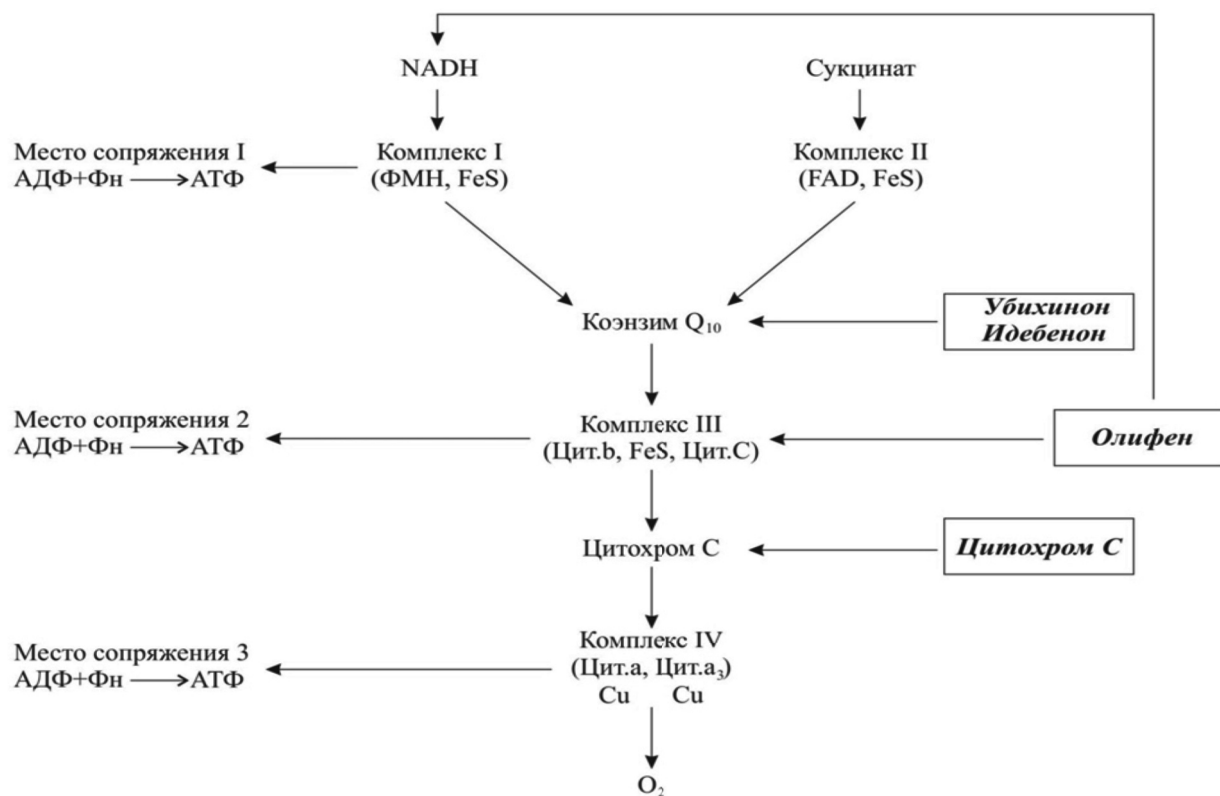
Агаев М. М. описывает исследование эффективности цитохрома С в комплексной терапии 42 больных в возрасте от 30 до 70 лет с передним ИМ с зубцом Q. Пациенты были разделены на две группы поровну. В 1-й группе (средний возраст $57,8 \pm 2,1$ года) использовали фозиноприл с пропранололом, во 2-й (средний возраст $56,9 \pm 2,3$ года) – фозиноприл с цитохромом С. Во 2-й группе наблюдались более быстрая стабилизация АД, уменьшение конечных

систолического и диастолического объемов, увеличение фракции выброса левого желудочка. В этой же группе реже развивалась сердечная недостаточность [1].

Влияние цитохрома С на системную гемодинамику изучено Бояриновым Г. А. Клинические исследования были проведены на 52 пациентах с острым инфекционным эндокардитом и поражением клапанов сердца, нуждающихся в операции в условиях искусственного кровообращения. Больных разделили поровну, причем в первой группе использовали фармако-холодовую кардиopleгию, а во второй вводили внутривенно болюсно цитохром С в дозе 0,5 мг/кг за 10 минут до открытия аорты в качестве кардиопротектора. Применение цитохрома С обеспечивало быстрое восстановление кардиального кровотока и системной гемодинамики, предотвращало активацию ПОЛ. На фоне небольшого положительного инотропного действия происходило уменьшение постнагрузки, восстановление биоэлектрической и насосной функции миокарда, уменьшение послеоперационной госпитальной смертности от ОШН [5].

Исследование эффективности цитохрома С при сочетании ИБС и ХСН было проведено в 2010–2013 гг. на базе кардиологического отделения Санкт-Петербургской клинической больницы РАН. В исследование были включены 60 больных (52–87 лет) с ИБС, осложненной аритмиями и/или ХСН. Пациенты были разделены на две группы, одна из которых получала по 20 мг цитохрома С в сутки внутривенно в течение 10 дней, а вторая – калия хлорид и магния сульфат. Применение исследуемого препарата оказалось эффективным при лечении пациентов с ИБС, осложненной аритмиями и/или ХСН I-II ФК (NYHA), – в этом случае наблюдали улучшение клинической симптоматики, толерантности к физической нагрузке (тест 6-минутной ходьбы), показателей качества жизни. Одновременно снижался уровень proBNP и отмечалась тенденция к уменьшению чис-

Рисунок 2. Компоненты дыхательной цепи митохондрий и точки приложения некоторых антигипоксантов



Обозначения: комплекс I – NADH: убихинон-оксидоредуктаза; комплекс II – сукцинат: убихинон-оксидоредуктаза; комплекс III – убихинон: феррицитохром с-оксидоредуктаза; комплекс IV – ферроцитохром с: кислород-оксидоредуктаза; FeS – железо-серный белок; ФМН – флавиномононуклеотид; FAD – флавинадениндинуклеотид.

ла желудочковых экстрасистол и частоты встречаемости ишемических изменений в миокарде [23].

Сравнительное исследование эффективности цитохрома С и этилметилгидроксипиридина сукцината в комплексном лечении 87 пациентов с ИБС (средний возраст 73,9 года), осложненной ХСН и/или аритмиями, продемонстрировало большее повышение толерантности к физической нагрузке и значимое уменьшение частоты желудочковых экстрасистол в группе, получавшей цитохром С [4, 29].

Полученные данные по эффективности цитохрома С при сочетании ИБС и ХСН не противоречат тенденции к расширению применения антигипоксантов при данной патологии [6, 15].

Нарушения мозгового кровообращения

В хронических экспериментах на кроликах с имплантированными в кору мозга, таламус и гипоталамус микроэлектродами для регистрации локального кровотока, реакций мозговых сосудов, напряжения кислорода и водно-электролитного состояния мозговой ткани Полевик И. В. показал, что при гипоксическом воздействии на мозг профилактическое введение цитохрома С в дозе 0,3 мг/кг оказывает церебропротективный эффект, предотвращая или уменьшая патологические сдвиги, развивающиеся без применения препарата. Эффект препарата характеризовался снижением выраженности гипоксии в коре больших полушарий и предупреждением или ослаблением развития внутриклеточного и внеклеточного отека ткани мозга [20].

Некоторые авторы рассматривают возможность использования цитохрома С как вспомогательный препарат при кардиоэмболическом инсульте (4–8 мл 0,25 % лиофилизата внутримышечно или на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно) или нейροпротекторное средство после перенесенного ишемического инсульта (0,25–0,5 мг/кг в сутки) [12, 28].

Поражения печени

На моделях острой и хронической интоксикации тетрахлорметаном показано, что парентеральное введение цитохрома С повышает концентрацию экзогенного цитохрома С в печени и активирует процессы окислительного фосфорилирования при одновременном повышении содержания АТФ, уменьшении АДФ и АМФ и повышении энергетического заряда системы адениннуклеотидов [24].

Наиболее интересны результаты использования цитохрома С при токсических поражениях печени. Так, внутривенное введение препарата (20 мг в сутки на протяжении 15 дней) в комплексной терапии 18 пациенток в возрасте от 32 до 60 лет с хроническими гепатитами на фоне злоупотребления алкоголем позволило достичь быстрой клинико-лабораторной ремиссии при хорошей переносимости препарата [Поликлиника, 2009]. Также выраженный положительный эффект применения цитохрома С (20 мг/сут внутривенно капельно в течение 15–20 дней) в виде снижения общего билирубина и уменьшения проявлений отечно-асцитического синдрома был выявлен при токсическом алкогольном гепатите и циррозе печени. В исследовании было включено 68 больных гепатитами различной этиологии, в том числе в цирротической стадии 47 [18].

Интоксикации

Цитохром С традиционно рассматривается как средство комплексной терапии различных интоксикаций. Впервые в качестве детоксиканта препарат был применен в 1953 году для лечения пациентки с отравлением циклобарбиталом. После 2 инъекций по 30 мг цитохрома С больная, находившаяся в коматозном состоянии 59 часов, пришла в сознание, восстановились рефлексы, исчез цианоз, а после третьей инъекции наступило полное выздоровление [34].

Показана эффективность препарата при травматическом токсикозе и отравлении снотворными и наркотическими средствами, продуктами горения, окисью углерода и другими токсикантами [13].

Ацыбушев Ю. А. провел исследование, в котором группа из 22 пациентов с острой интоксикацией алкоголем и наркотическими средствами в коматозном состоянии получала цитохром С инъекционно. После 1–2 инъекций пациенты выходили из коматозного состояния, а время пребывания в ОРИТ сокращалось на 3–5 суток [14].

Гипоксия плода, гипоксия и асфиксия новорожденных

В 1973 году Поляк А. Я. опубликовал статью, в которой сообщалось о внутривенном введении цитохрома С в дозе 0,5 мг/кг роженицам для профилактики и терапии внутриутробной гипоксии плода. В исследование было включено 27 женщин, получавших препарат до и во время родов. Улучшение сердечной деятельности плода наступало в течение часа после введения, что автор связал с улучшением функции плаценты, теряющей цитохром С в условиях гипоксии, и прямым действием на сердечно-сосудистую систему плода [21].

Достаточно крупное исследование было проведено на базе ВМА им. С. М. Кирова в клинике акушерства и гинекологии. Оценивалось влияние цитохрома С на состояние сердечной деятельности у 196 новорожденных, среди которых у 18 была тяжелая асфиксия, у 60 – легкая асфиксия и 118 без асфиксии. Препарат вводили в пупочную вену новорожденного на протяжении первых двух минут после рождения в дозе 10 мг. Введение цитохрома С способствовало уменьшению длительности сердечного цикла, особенно при тяжелой асфиксии, сокращению механической и общей систолы и изменению отношения общая систола/диастола. В случае тяжелой асфиксии с внутричерепным кровоизлиянием цитохром С не был эффективен [2]. Кроме того, внутривенное струйное медленное введение препарата в этой дозе уменьшает постгипоксические повреждения головного мозга у новорожденных детей первых дней жизни [30].

В неонатологии для коррекции гемодинамики у новорожденных, перенесших гипоксию, в качестве фармакологического средства внутривенно вводят цитохром С в дозе 1,25–2,5 мг/кг ежедневно в течение первых дней жизни после рождения [22]. При транзиторных нарушениях сердечно-сосудистой системы у новорожденных препарат используют по схеме: 2,5 мг/кг 1 раз/сут курсом 4 дня [27], а при наличии дисплазии соединительной ткани сердца у детей и подростков цитохром С может вводиться внутримышечно по 15 мг 2–4 курсами по 10 инъекций в год [17].

Помимо этого цитохром С может применяться для компенсации энергетического дефицита в мышечной ткани в комплексной терапии синдрома мышечной гипотонии у новорожденных и детей раннего возраста [9].

Заболевания глаз

Исследование терапевтической эффективности 0,25%-ных глазных капель цитохрома С на 42 пациентах (18–45 лет) с помутнением роговицы после перенесенных кератитов продемонстрировало повышение остроты зрения вследствие уменьшения помутнения роговицы и улучшение состояния ее эпителия на фоне терапии препаратом при хорошей переносимости и отсутствии нежелательных лекарственных реакций [26].

У больных с различными заболеваниями сетчатки, в т. ч. дистрофическими процессами макулярной области, внутривенное введение цитохрома С в дозе 10 мг/сут в течение 10–14 дней позволяло добиться повышения остроты зрения на 0,2–0,4 ед. и расширить поля зрения [2].

Нарушения фертильности

В 1990 г. М. И. Крамару и врачам харьковского роддома № 5 удалось продемонстрировать повышение фертильнос-

Таблица 1. Основные показания к применению и схемы назначения цитохрома С [19]

Нозологическая форма	Разовая доза	Лекарственная форма	Способ применения	Кратность назначения	Длительность применения	Примечания
Асфиксия новорожденных	10 мг	Флаконы по 5 мл с 5 мг лиофилизированного порошка	В пупочную вену	1 раз в сут.	Однократно	В первые 2 мин. после рождения
Период после операций по поводу пороков сердца	10 мг	Флаконы по 5 мл с 5 мг лиофилизированного порошка	Внутривенно капельно	2 раза в сут.	В течение 6–8 ч.	Скорость введения 30–40 кап. в мин.
Травма, шок, печеночная кома, отравления снотворными препаратами, окисью углерода	20–40 мг (до 100 мг)	Флаконы по 5 мл с 5 мг лиофилизированного порошка	Внутривенно капельно	1 раз в сут.		
Инфаркт миокарда (острый период)	0,15–0,6 мг/кг в сут	Флаконы по 5 мл с 5 мг лиофилизированного порошка	Внутривенно капельно, внутримышечно	1–2 раза в сут.	5 сут.	

ти сперматозоидов, увеличить их выживаемость более чем на 30 % добавлением к семенной жидкости цитохрома С в дозе 1 мкмоль, что способствовало повышению частоты наступления беременности при экстракорпоральном оплодотворении [8]. Также при идиопатической патозооспермии применение цитохрома С способствовало повышению концентрации, подвижности и содержания нормальных форм сперматозоидов в эякуляте [16].

Основные показания к применению и схемы назначения цитохрома С представлены в табл. 1.

Таким образом, применение цитохрома С имеет достаточно широкие перспективы, поскольку он оказывает влияние на энергетику клетки, определяющую все остальные функции. Его использование в тех случаях, когда в патогенезе заболевания присутствует гипоксический компонент, может предотвращать развитие необратимых изменений в органах. Рациональные схемы терапии с применением цитохрома С, производимого на предприятии полного цикла «Самсон-Мед», должны базироваться на результатах контролируемых клинических исследований и экономической целесообразности.

Литература

1. Агаев М. М. Эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокатора и антигипоксанта в фазе стационарной реабилитации инфаркта миокарда у больных, работающих в экологически неблагоприятных условиях // Клиническая медицина. 2010. № 1. С. 58–62.
2. Андриянова И. Г., Сидорова Н. Д., Селиванов Е. А. Результаты клинического применения препарата Цитохром С // Поликлиника. 2011. № 1. С. 39–41.
3. Аюшин Н. Б., Ковалев Н. Н. Цитохром С из сердец лососей: способы получения и свойства // Известия ТИНРО. 2006. Т. 146. С. 288–293.
4. Баллюзек М. Ф., Семенова И. Г. Рациональный выбор терапии препаратами метаболических групп при ишеми-

ческой болезни сердца // Практическая медицина. 2013. № 3 (73). С. 47–51.

5. Бояринов Г. А., Яковлев А. Ю., Тезяева С. А., Мухина И. В., Бояринова Л. В. Применение цитохрома С для профилактики реперфузионных повреждений миокарда при протезировании клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения // Вестник хирургии. 2001. № 1. С. 15–20.

6. Васюк Ю. А., Школьник Е. Л., Куликов К. Г. и др. Влияние терапии Предукталом МВ на течение ХСН у больных стабильной стенокардией напряжения, перенесших острый инфаркт миокарда. Результаты исследования ПРИМА // Сердечная недостаточность. 2009. Т. 10. № 1. С. 34–36.

7. Ващенко В. И., Хансон К. П., Шабанов П. Д. Цитохром С как лекарственное средство: прошлое, настоящее, будущее // Обз. Клин. Фармакол. лек. тер. 2005. Т. 4. № 1. С. 27–37.

8. Грищенко В. И., Алексеевская Э. И., Крамар М. И. Способ повышения жизнеспособности охлажденных спермиев человека: патент № 38000А Украина. 2001. Бюл. № 4.

9. Евтушенко С. К., Морозова Т. М., Шаймурзин М. Р. Синдром мышечной гипотонии у новорожденных и детей раннего возраста // Новости медицины и фармации. 2011. № 4 (384). С. 50–63.

10. Клиническое применение препарата «Цитохром С» у больных хроническими гепатитами в сочетании с токсическим поражением печени // Поликлиника. 2009. № 5. С. 48.

11. Криворучко Б. И., Кашина Е. А., Зарубина И. В. [и др.] // Антигипоксанта и актопротекторы: Итоги и перспективы. СПб., 1994. Вып. 1. С. 52.

12. Куташов В. А., Скороходов А. П., Хаханова О. Н. К вопросу лечения кардиоэмболических инсультов в острый период // Центральный научный вестник. 2016. Т. 1. № 14. С. 33–40.

13. Левченкова О. С., Новиков В. Е., Пожилова Е. В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2012. Т. 10. № 3. С. 3–12.

Полный список литературы доступен по запросу в редакции