

Инфаркт-лимитирующий эффект дистантного посткондиционирования, холодовой адаптации, гипоксического прекондиционирования и долговременной адаптации к гипоксии: рецепторный и сигнальный механизм

В России внутригоспитальная летальность при остром инфаркте миокарда (ОИМ) составляет 13,8% [Марков В.А. и др., 2011]. Часть пациентов погибает уже после реканализации инфаркт-связанной коронарной артерии в результате реперфузионного повреждения сердца [Марков В.А. и др., 2011]. Среди пациентов, перенесших ОИМ, 22% вынуждены уменьшить объём или квалификацию труда, а 23% полностью утратили трудоспособность [Николаева Н.В. и др., 1997]. Эти данные свидетельствуют о большой социальной значимости разработки методов профилактики ишемических и реперфузионных повреждений сердца, вызванных ОИМ. Вполне очевидно, что назрела настоятельная необходимость в разработке новых подходов к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений сердца. Особый интерес в этом отношении представляют такие адаптивные феномены, как дистантное ишемическое посткондиционирование, холодовая адаптация, гипоксическое прекондиционирование и долговременной адаптации к гипоксии.

НОВИЗНА. Дистантным ишемическим посткондиционированием (ДИП) сердца принято называть повышение толерантности этого органа к действию реперфузии после воздействия кратковременной ишемии-реперфузии на удаленные от миокарда ткани или органы после того как ишемическое повреждение миокарда уже произошло. Несмотря на то, что с момента открытия прошло уже 10 лет, рецепторные и сигнальные механизмы феномена остаются практически не изученными [Kerendi F. et al., 2005]. В частности, не изучена роль опиоидных, каннабиноидных рецепторов и некоторых киназ в его реализации. Нет полной ясности в вопросе о молекулярной природе гуморального фактора, обеспечивающего инфаркт-лимитирующий эффект ДИП.

Непрерывное воздействие гипоксии может также оказывать кардиопротекторный эффект. Так, показано, что адаптация крыс к хронической непрерывной нормобарической гипоксии (ХННГ) ограничивает размер инфаркта при коронароокклюзии и реперфузии *in vivo* [Neckar J. et al., 2003; Maslov L.N. et al., 2013; 2015] и повышает устойчивость изолированного сердца к действию глобальной ишемии-реперфузии [Tajima M. et al., 1994; Maslov L.N. et al., 2015]. Однако количество публикаций по кардиопротекторному эффекту ХННГ ограничено всего шестью статьями [Нарыжная Н.В. и др., 2015; Tajima M. et al., 1994; Neckar J. et al., 2003; Maslov L.N. et al., 2013; 2005; Lishmanov Y.B. et al. 2014]. Четыре из них – это наши публикации [Нарыжная Н.В. и др., 2015; Maslov L.N. et al., 2013; 2015; Lishmanov Y.B. et al. 2014]. В отличие от адаптации к прерывистой гипоксии, рецепторный и сигнальный механизм кардиопротекторного действия адаптации к ХННГ остается мало изученным, неизвестен конечный эффектор ХННГ. Неясно, участвуют ли аденозиновые и другие рецепторы в реализации ХННГ-индуцированного повышения толерантности сердца к ишемии-реперфузии или же в протекторном эффекте ХННГ задействованы исключительно ОР.

Гипоксическое прекондиционирование (ГП) сердца - это повышение толерантности органа к действию длительной ишемии после одного или нескольких кратковременных сеансов гипоксии и реоксигенации. Различают раннее ГП, при котором кардиопротекторный эффект проявляется сразу же после прекондиционирования, и задержанное ГП, при котором повышение толерантности сердца к ишемии и реперфузии выявляется через 24 ч после прекондиционирования и только единичные работы

посвящены раннему ГП [Маслов Л.Н. и др. 2011; 2013; Нарыжная Н.В. и др., 2015; Shizukuda Y. et al., 1992]. Рецепторный, сигнальный механизмы, конечный эффектор раннего ГП остаются не изученными.

Показано, что адаптация крыс к непрерывному воздействию холода приводит к увеличению у них артериального давления [Fregly M.J. et al., 1989; Shechtman O. et al., 1990; Baron A. et al., 1991; van Bergen P. et al., 1992]. Адаптация к непрерывному действию холода вызывает гипертрофию сердца [Adolph E.F. et al., 1956; Hamilton M.J. и Ferguson J.H., 1972; Barney C.C. et al., 1980; Harri M. et al., 1984; van Bergen P. et al., 1992]. Данные экспериментов *in vivo* свидетельствуют в пользу участия α -адренорецепторов (АР) в механизме возникновения холодовой гипертензии. Холодовая акклиматизация способствует повышению плотности β_3 -АР и снижению количества β_1 -АР и β_2 -АР на сарколемме кардиомиоцитов. Экспериментальные данные указывают на важную роль альдостерона и ангиотензина-II в развитии холодовой гипертензии. Катехоламины, альдостерон и ангиотензин-II не принимают участие в холодовой гипертрофии сердца. Экспериментальные данные говорят о важной роли эндотелиновых ET_A рецепторов в формировании холодовой гипертрофии сердца. Тиреоидные гормоны играют существенную роль в развитии холодовой гипертензии и гипертрофии сердца. Этими данными пока наши знания о кардиоваскулярных эффектах адаптации к холоду ограничиваются. Сведения о том, как влияют различные режимы адаптации к холоду на устойчивость сердца к ишемии и реперфузии в литературе отсутствуют.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ. Изучение молекулярной природы инфаркт-лимитирующего эффекта ДИП может помочь в разработке принципиально новых кардиопротекторных препаратов. Вполне вероятно, что ХННГ в виду сложности моделирования и продолжительности воздействия не найдет применения в клинической практике. Однако изучение рецепторных и сигнальных механизмов инфаркт-лимитирующего эффекта ХННГ может послужить основой для разработки новых патофизиологически обоснованных подходов для создания лекарственных препаратов. Раннее ГП имеет важное преимущество перед хронической гипоксией: повышение толерантности сердца к ишемии-реперфузии формируется очень быстро (в течение 1 - 3 ч), поэтому такое воздействие может найти свое применение в качестве предоперационной подготовки у пациентов, которым предстоит произвести кардиоплегическую остановку сердца (тотальная ишемия) с применением искусственного кровообращения. Знание о природе молекулярных механизмов инфаркт-лимитирующего эффекта ГП могло бы помочь в создании принципиально новых кардиопротекторных препаратов. Изучение рецепторных и сигнальных механизмов длительного воздействия холода на организм животных может помочь в понимании патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний у людей, работающих на Крайнем Севере, а значит помочь в разработке методов профилактики этих заболеваний.

ИМЕЮЩИЙСЯ ЗАДЕЛ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. Участники проекта овладели всеми методами, которые будут использованы для выполнения проекта. Приоритет в области изучения ХННГ принадлежит нашему коллективу. Так, например, нами было установлено, что инфаркт-лимитирующий эффект ХННГ зависит от активации μ - и δ_2 -опиоидных рецепторов (ОР) [Maslov L.N. et al., 2013], стимуляции NO-синтазы [Нарыжная Н.В. и др., 2015], повышения устойчивости митохондрий сердца к патогенному действию ишемии-реперфузии [Maslov L.N. et al., 2015]. В экспериментах на изолированных кардиомиоцитах мы установили [Нарыжная Н.В. и др., 2015], что ХННГ способствует увеличению выживаемости изолированных кардиомиоцитов в условиях моделирования гипоксии-реоксигенации. Согласно нашим данным этот эффект был связан с активацией ОР [Нарыжная Н.В. и др., 2015]. Нам удалось показать, что раннее ГП

оказывает более выраженный инфаркт-лимитирующий эффект, чем позднее ГП [Маслов Л.Н. и др., 2013]. Согласно нашим предварительным данным, триггерами раннего ГП являются активные формы кислорода.

Цель работы: выяснить, с активацией каких рецепторов и сигнальных путей связаны кардиопротекторные эффекты дистантного посткондиционирования, холодовой адаптации, гипоксического прекондиционирования и долговременной адаптации к гипоксии.