

ХРОНИЧЕСКИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС СПОСОБСТВУЕТ ПОВЫШЕННОЙ ПРОДУКЦИИ АДЕНОЗИНА ИЗ АДФ В КОРОНАРНОМ РУСЛЕ

Козловский В.И.¹, Зинчук В.В.¹, Хлопицкий С.²

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

²Ягеллонский университет, Краков, Польша

Кардиопротекторная роль аденозина достаточно широко известна. Одним из возможных механизмов кардиопротекторного действия этого аутокоида является его способность ограничивать негативное влияние окислительного стресса на сердце. Показано, что аденозин уменьшает генерацию активных форм кислорода [1] и повышает активность антиоксидантной системы в сердце [2]. Мы предположили, что хронический окислительный стресс будет способствовать повышенной генерации аденозина из АДФ и АТФ в сердце в качестве компенсаторного механизма, поэтому будет увеличиваться вклад аденозиновых рецепторов в коронарорасширяющие эффекты этих соединений. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния хронического окислительного стресса на механизм коронарной вазодилатации, вызванной АДФ и АТФ, а также на генерацию аденозина из этих соединений в коронарном русле.

Материал и методы исследования. В качестве модели хронического окислительного стресса мы использовали трансгенных мышей линии Tgαq*44. Для этих животных характерна повышенная экспрессия гена, ответственного за α-субъединицу трансмембранного сигнального белка G_q. Эти животные получены в Гарвардской медицинской школе (Бостон, США) на основе мышей линии FVB [3]. Уже в возрасте 2 месяцев у этих животных повышено содержание супероксид аниона в сердце, а в возрасте 14 месяцев у них развивается дилатационная кардиомиопатия и дисфункция коронарного эндотелия [4]. Исследование проводилось на модели изолированного сердца, перфузированного по методу Лангендорфа [4]. В течение эксперимента измерялся коронарный поток (КП) – объём жидкости, протекавший через сердце в единицу времени. АДФ и АТФ вводились болюсно в объёме 10 мкл. Для оценки роли аденозиновых рецепторов в механизме эффектов пуринов использовался антагонист аденозиновых рецепторов 8-сульфобензилтеофиллин (8-СФТ, 5·10⁻⁵ М), который добавлялся в перфузионный раствор. Кроме того, с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии в со-

четании с масс-спектрометрией, измерялось выделение аденозина в эффульзенте из изолированного сердца после введения исследованных соединений. Эксперименты были проведены на мышах двух возрастных групп: 2 и 8 месяцев, в качестве контроля использовались животные линии FVB соответствующих возрастов.

Результаты и их обсуждение. АДФ и АТФ увеличивали КП у трансгенных и у контрольных мышей. Эффекты пуринов и влияние на них 8-СФТ не отличались у контрольных и трансгенных мышей 2-месячного возраста. В то же время у 8-месячных мышей линии Tgaq*44 уменьшение коронарорасширяющего эффекта АДФ под влиянием 8-СФТ было больше в сравнении с контролем (таблица 1). Наряду с этим, выделение аденозина после введения АДФ у трансгенных мышей примерно в 2 раза выше в сравнении с контролем (таблица 2).

Таблица 1 – Влияние 8-СФТ ($5 \cdot 10^{-5}$ М) на прирост КП, вызванный АДФ и АТФ (10^{-9} М) в изолированном сердце мышей линий Tgaq*44 и FVB в возрасте 8 месяцев – Ме (25 %; 75 %)

Соединение	контрольные мыши FVB (n=10)			трансгенные мыши Tgaq*44 (n=16)		
	прирост КП (мл/мин)		%	прирост КП (мл/мин)		%
	без 8-СФТ	в присутствии 8-СФТ		без 8-СФТ	в присутствии 8-СФТ	
АДФ	1,76 (1,64;1,86)	0,87 (0,72;0,97)	52,2 (40,9;60,4)	1,96 (1,77;2,11)	0,62* (0,50;0,84)	68,9* (61,6;72,8)
АТФ	2,25 (2,09;2,39)	1,32 (1,10;1,57)	42,9 (24,9;49,0)	2,16 (1,77;2,36)	1,27 (1,77;2,36)	43,0 (31,3;49,0)

Примечание: * – статистически достоверное различие при сравнении мышей линий Tgaq*44 и FVB по критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Полученные результаты показали, что в сердце мышей линии Tgaq*44 в сравнении с животными линии FVB отмечается более выраженный вклад аденозина в коронарорасширяющий эффект АДФ. Это связано с повышенной генерацией аденозина из АДФ. Указанные изменения предшествуют развитию дилатационной кардиомиопатии и дисфункции коронарного эндотелия, они обусловлены, прежде всего, повышенным образованием супероксид аниона. Очевидно, активация продукции аденозина из АДФ в коронарном русле – компенсаторный механизм, минимизирующий повреждающее влияние окислительного стресса на сердце и коронарные сосуды. Кроме того, позитивное значение выявленного нами феномена состоит в том, что АДФ, обладающий провоспалительными и проагрегантными свойствами, превращается в аденозин, для которого характерны противовоспалительный и антиагрегантный эффек-

ты [5, 6]. Это препятствует развитию нарушений коронарного кровообращения.

Таблица 2 – Сравнение скорости выделения аденозина из изолированных сердец мышей линий Tgaq*44 и FVB в базальных условиях, а также после применения АДФ и АТФ (оба в дозе 10^{-9} М) – Ме (25 %; 75 %)

		Выделение аденозина из изолированного сердца мыши (пкМ/мин)	
		линия FVB (n=5)	линия Tgaq*44 (n=5)
базальные условия		33,9 (22,0; 36,8)	29,9 (19,8; 39,7)
после введения	АДФ	76,4 (68,5; 93,3)	145,4 (115,3; 169,1)*
	АТФ	87,4 (47,8; 134,7)	105,4 (75,0; 173,0)

Примечание: * – статистически достоверное различие при сравнении мышей линий Tgaq*44 и FVB по критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Таким образом, хронический окислительный стресс способствует повышенной продукции аденозина из АДФ в коронарном русле, что может рассматриваться как компенсаторный механизм, направленный на минимизацию негативного воздействия активных форм кислорода на сердце и коронарные сосуды.

Литература

1. A2B adenosine receptors inhibit superoxide production from mitochondrial complex I in rabbit cardiomyocytes via a mechanism sensitive to Pertussis toxin / X. Yang [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2011. – Vol. 163, № 5. – P. 995 – 1006.
2. Husain, K. Interaction of exercise and adenosine receptor agonist and antagonist on rat heart antioxidant defense system / K. Husain, S.M. Somani // Mol. Cell. Biochem. – 2005. – Vol. 270, № (1-2). – P. 209 – 214.
3. Dilated cardiomyopathy in two transgenic mouse lines expressing activated G protein alpha(q): lack of correlation between phospholipase C activation and the phenotype / U. Mende [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2001. – Vol. 33. – P. 1477 – 1491.
4. NO and PGI(2) in coronary endothelial dysfunction in transgenic mice with dilated cardiomyopathy / L. Drelicharz [et al.] // Basic. Res. Cardiol. – 2008. – Vol. 103, № 5. – P. 417 – 430.
5. Adenosine A(2A) receptor stimulation reduces inflammation and neointimal growth in a murine carotid ligation model / J.A. McPherson [et al.]

- // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21, № 5. – P. 791–796.
6. Hourani, S.M. Purinoceptors and platelet aggregation / S.M. Hourani // J. Auton. Pharmacol. – 1996. – Vol. 16, № 6. – P. 349 – 352.

ИЗМЕНЕНИЯ ВЯЗКО-УПРУГИХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

**Константинова Е.Э.¹, Цапаева Н.Л.², Мельникова Г.Б.¹, Чижик С.А.¹,
Кужель Н.С.¹, Миронова Е.В.², Толстая Т.Н.¹**

¹*Институт тепло- и массообмена им. А.В. Лыкова НАН Беларуси,
Минск, Беларусь*

²*Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Беларусь*

Благодаря развитию метода атомно-силовой микроскопии (АСМ) на сегодняшний день есть возможность изучения тонкой структуры поверхности и микрорельефа, а также механических свойств мембран биологических клеток, что невозможно сделать с использованием других методов. Как известно, острый коронарный синдром (ОКС) является клиническим отражением дефицита доставки крови к миокарду. К настоящему времени показано, что реологические свойства крови: вязкость цельной крови и плазмы, агрегация и деформируемость эритроцитов, которые представляют собой «основную ткань» артериальных сосудов в ряде случаев определяют морфофункциональное состояние микроциркуляторного русла и имеют прогностическое значение в исходе реваскуляризации миокарда при ОКС [1]. Изучение изменений структурно-функционального состояния клеток крови после восстановления кровотока с использованием рентгенэндоваскулярной реваскуляризации миокарда в ранние и отдаленные сроки после ОКС является перспективной с точки зрения решения данной проблемы.

Задача оценки морфо-функциональных свойств эритроцитов может быть решена с использованием метода АСМ, который зарекомендовал себя как информативный и высокочувствительный [2, 3]. В связи с выше изложенным целью работы являлось изучение особенностей структурно-функционального состояния эритроцитов пациентов с ОКС в отдаленные