

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

ФАКУЛЬТЕТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Российская академия наук

Российский фонд фундаментальных исследований

Физиология кровообращения

VI Всероссийская
с международным участием
школа-конференция

2–5 февраля 2016 г.

Тезисы докладов



МОСКВА – 2016

риях эпикарда и гладкомышечных клетках. Все $\alpha 1$ -АР взаимодействуя с Gq-белком активируют фосфолипазу C β 1, увеличивают концентрацию диацилглицерола и активируют протеинкиназу C. Особый интерес изучения данной научной проблемы основан на разнонаправленных результатах, полученных при работе с различными возрастными группами животных. Возрастные группы соответствуют этапам формирования симпатической регуляции сердца крыс. 3-х недельный возраст – начальный, а 6-ти недельный – завершающий этап формирования симпатической иннервации.

Целью данного исследования было изучение влияния стимуляции $\alpha 1$ -АР метоксамином на сократимость миокарда крыс 3-х и 6-ти недельного возраста.

Метоксамин в концентрации 10^{-9} М у крыс 6-ти недельного возраста усиливал сократимость миокарда предсердий на $15,2 \pm 1,6\%$ ($p < 0,01$), миокарда желудочков на $18 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$). При добавлении агониста $\alpha 1$ -АР (10^{-8} М) сила сокращения предсердий усиливалась на $8,7 \pm 1,7\%$ ($p < 0,01$), желудочков на $19,1 \pm 2,6\%$ ($p < 0,05$). Метоксамин (10^{-7} М) увеличивал силу сокращения миокарда предсердий на $2,4 \pm 1,7\%$, желудочков – на $11,9 \pm 2,7\%$ ($p < 0,001$). Метоксамин (10^{-6} М) усиливал сократимость миокарда предсердий на $3,2 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$), желудочков на $5,1 \pm 2,7\%$ ($p < 0,001$). Метоксамин в концентрации 10^{-5} М увеличивал инотропию миокарда желудочков на $5,0 \pm 2,8\%$ ($p < 0,01$), миокарда предсердий на $1,3 \pm 1,7\%$.

У крыс 3-х недельного возраста метоксамин в концентрации 10^{-9} М усиливал сократимость миокарда предсердий на $5,6 \pm 1,3\%$, а сократимость миокарда желудочков снизил на $14,8 \pm 2,4\%$. При добавлении агониста $\alpha 1$ -АР (10^{-8} М) сила сокращения предсердий усиливалась на $5,1 \pm 1,6\%$ ($p < 0,05$), желудочков на $8,9 \pm 2,5\%$ ($p < 0,05$). Метоксамин (10^{-7} М) увеличивал силу сокращения миокарда предсердий на $3,7 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$), желудочков – на $4,6 \pm 3\%$. При добавлении агониста в концентрации 10^{-6} М как в предсердиях так и в желудочках значительных изменений не наблюдалось. Метоксамин в концентрации 10^{-5} М в предсердиях к изменению инотропии не привело, а в желудочках сила сокращения миокарда снижалась на $2,6 \pm 0,3\%$ ($p < 0,001$).

Таким образом, выявлены возрастные различия инотропной реакции миокарда предсердий и желудочков крыс разного возраста на стимуляцию $\alpha 1$ -АР метоксамином. У 3-х недельных крысят метоксамин оказывает как положительный, так отрицательный инотропный эффекты. У 6-ти недельных животных метоксамин оказывает однонаправленное дозозависимое положительное влияние на инотропию миокарда.

РОЛЬ СИСТЕМЫ ОКСИДА АЗОТА В ОТРИЦАТЕЛЬНОМ ИНОТРОПНОМ ЭФФЕКТЕ СЕРОВОДОРОДА В МИОКАРДЕ КРЫСЫ

Хаертдинов Н.Н., Лифанова А.С., Ситдикова Г.Ф.

Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия

Известно, что и сероводород (H_2S) и оксид азота (NO) являются важными регуляторами деятельности сердечно-сосудистой системы. Последние исследования заставляют предполагать значительное внутриклеточное взаимодействие между сигнальными путями этих газов. Хотя и NO, и H_2S способны расслаблять мышцы и вызывать вазодилатацию, их механизмы действия, судя по всему, различны. В то время как фермент гуанилатциклаза является основной мишенью действия NO, H_2S активирует K(ATФ)-каналы.

Исходя из данных о взаимодействии NO и H_2S в регуляции сосудистого тонуса, нами был проведен анализ эффектов донора H_2S в условиях ингибирования синтеза NO и повышения его эндогенной концентрации. Блокатор NO-синтазы L-NAME в концентрации 100 мкМ приводил к достоверно значимому повышению силы напряжения полоски миокарда правого желудочка до $122,42 \pm 3,1\%$ ($n = 7$; $p < 0,01$) относительно контроля. При условии блокирования синтеза NO донор H_2S в концентрации 200 мкМ достоверно понижал силу напряжения миокарда до $31,54 \pm 4,6\%$ ($n = 8$; $p < 0,01$), эффект был сопоставим с контрольными значениями. Для изучения эффектов NaHS на фоне NO использовали SNAP (донор NO) в концентрации 80 мкМ. Донор NO достоверно уменьшал силу напряжения полоски желудочкового миокарда до $83,21 \pm 1,5\%$ ($n = 7$; $p < 0,01$) относительно базового уровня. На фоне действия SNAP отрицательный инотропный эффект NaHS

проявлялся значительно меньше чем в контроле, сила напряжения составило $87,54 \pm 6,4\%$ ($n = 7$; $p > 0,05$) и не отличалось достоверно от базовых значений.

Полученные нами данные свидетельствуют, что экзогенный H_2S в зависимости от концентрации может оказывать как положительное (в низких концентрациях), так и отрицательное инотропное действие (в высоких концентрациях). Исследование взаимодействия двух систем газообразных посредников – H_2S и NO показало, что на фоне предварительной аппликации донора NO SNAP инотропный эффект $NaHS$ был выражен в меньшей степени, чем в контроле, что может быть связано с участием сигнальных путей, активируемых NO в эффектах H_2S .

ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОЗАЩИТНЫХ СИГНАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ, СВЯЗАННЫХ С ПОВЫШЕНИЕМ УРОВНЯ ЦИКЛИЧЕСКОГО АМФ В МИОКАРДЕ

Халиулин И.Г., Бонд М., Халестрап А., Сулейман М.С.
Университет Бристоля, Бристоль, Великобритания

Недавно, в экспериментах на изолированном сердце крысы, мы обнаружили, что последовательная активация протеин киназы А (*PKA*) и протеин киназы С (*PKC*) с помощью бета адренэргического агониста изопrenalина и активатора G_i белка аденозина, обладает мощным кардиозащитным эффектом. Дальнейшие эксперименты показали, что последовательная *PKA-PKC* активация снижает содержание гликогена в сердце и, что особенно важно, ингибирует открытие неспецифической *MPT* поры после 30-минутной ишемии. *MPT* поры расположены на внутренней мембране митохондрий и их открытие во время реперфузии является одной из основных причин необратимых повреждений миокарда.

Оказалось, что и снижение уровня гликогена в миокарде, и ингибирование *MPT* поры связано в основном с активацией *PKA*, вызванной повышением уровня циклического АМФ (цАМФ) в миокарде. Необходимо также отметить, что у сердец, перфузированных с изопrenalином, вызывающем повышение уровня цАМФ, происходило связывание гексакиназы-2 с наружной мембраной митохондрий. Между тем, наши недавние исследования

показали, что взаимодействие гексакиназы-2 с мембраной митохондрий тормозит открытие *MPT* поры.

PKA – не единственный внутриклеточный фермент, активируемый с помощью цАМФ. Гуанин нуклеотид обменный белок (*Epac*) также активируется цАМФ. Мы использовали синтетические аналоги цАМФ, способные избирательно активировать либо *PKA* (*6-Bnz-cAMP-AM* (*6-Bnz*)), либо *Epac* (*8-pCPT-2'-O-Me-cAMP-AM* (*CPT*)), либо оба фермента (*8-Br-cAMP-AM* (*8-Br*)), а также ингибитор *PKA*, *H-89* и ингибитор *Epac*, *ESI-09*. Предыдущая перфузия сердца крысы с *8-Br* вызвала кардиозащитный эффект, сравнимый с эффектом *PKA-PKC* активации. Однако *H-89* и *ESI-09* полностью подавили этот эффект, указывая на то, что и *PKA*, и *Epac* принимают участие в кардиозащитном эффекте цАМФ. Затем сердца перфузировали либо с активатором *PKA* *6-Bnz*, либо с активатором *Epac* *CPT*. *CPT* не повлиял на развитие ишемических и реперфузионных повреждений сердца, тогда как *6-Bnz* оказал слабо выраженный защитный эффект. Однако перфузия сердца смесью *6-Bnz* и *CPT* привела к существенному снижению некротических повреждений и значительному усилению гемодинамической функции сердца во время реперфузии. Таким образом, *PKA* и *Epac* действуют синергично, запуская сигнальные механизмы, защищающие миокард от ишемических и реперфузионных повреждений. Мы полагаем, что активация *PKA* и *Epac* вызывает гликолиз и активирует *PKC*, что, в свою очередь, способствует связыванию гексакиназы-2 с наружной мембраной митохондрий и ингибированию *MPT* поры, оказывая мощный кардиопротекторный эффект.

РЕГУЛЯЦИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Хананашвили Я.А.
Ростовский государственный медицинский университет,
Ростов-на-Дону, Россия

Деятельность головного мозга наитеснейшим образом связана с его адекватным и надежно регулируемым кровоснабжением. Высокая чувствительность нервной ткани к изменениям pO_2 , pCO_2 и содержания глюкозы, с одной стороны, и сравнительно легкая поражаемость ее сосудистой системы, с другой, позволяют