



НАУКА  
БУДУЩЕГО  
НАУКА  
МОЛОДЫХ

«НАУКА БУДУЩЕГО – НАУКА МОЛОДЫХ»

# СБОРНИК ТЕЗИСОВ УЧАСТНИКОВ ФОРУМА

МОСКВА  
2017

<b>ДОКЛАДЧИК</b> Воронков Никита Сергеевич	<b>ТЕМА ПРОЕКТА</b> Роль активных форм кислорода в формировании инфаркт-лимитирующего эффекта раннего гипоксического preconditionирования
---	--

**ВУЗ** Национальный исследовательский Томский государственный университет

## РЕЗЮМЕ

Общезвестно, что вследствие высокой интенсивности метаболизма, потребность сердца в кислороде велика. Эта особенность обуславливает чувствительность миокарда к повреждающим факторам ишемии и реперфузии, предопределяет развитие ишемической болезни сердца и повреждений миокарда при выполнении хирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения. Так, по данным всемирной организации здравоохранения, ишемическая болезнь сердца и связанные с ней осложнения занимают ведущее место среди причин потери трудоспособности и смертности людей во всём мире, опережая онкологические заболевания [«World health statistics, World Health Organization, 2015»].

В связи с этим предотвращение и/или ослабление ишемического и реперфузионного повреждения миокарда является одной из наиболее актуальных задач современной физиологии сердечно-сосудистых систем и кардиологии и в последние годы большое внимание уделяется поиску эффективных подходов к повышению защищённости органов и тканей к ишемии и реперфузии. Одним из перспективных методов является феномен гипоксического preconditionирования (ГП).

Гипоксическим preconditionированием принято называть феномен повышения толерантности органов и тканей к действию длительной ишемии после одного продолжительного (2,5 – 4 ч) или нескольких кратковременных сеансов гипоксии (2 – 10 мин) и реоксигенации (2 – 10 мин).

Различают следующие виды гипоксического preconditionирования:

- раннее ГП – при котором кардиопротекторный эффект развивается сразу после preconditionирования;
- позднее (отсроченное) ГП – кардиопротекторный эффект обнаруживается спустя 24 ч после preconditionирования.

В отличие от фармакологического и оперативного вмешательства, ГП является неинвазивным методом, задействующим естественные эндогенные механизмы адаптации миокарда к ишемии и реперфузии и не имеет выявленных побочных эффектов. При этом кардиопротекторный эффект ГП является доказанным фактом и проявляется как на уровне целого организма, так и на уровне отдельных органов, тканей и в культурах клеток.

Сигнальные пути формирования адаптивного эффекта гипоксического preconditionирования в живом организме не изучены. При этом предполагается, что активные формы кислорода участвуют в механизме формирования адаптивного феномена раннего ГП, однако их роль и участие конкретных типов кислородных радикалов практически не выяснено.

В результате проведённого исследования установлено, что активные формы кислорода участвуют в формировании инфаркт-лимитирующего эффекта раннего гипоксического preconditionирования миокарда у крыс на модели ишемии-реперфузии миокарда *in vivo* и, вероятнее всего, играют роль триггеров. На основании полученных данных и анализа литературных источников можно сделать вывод о том, что именно метаболиты гидроксильного радикала могут быть триггерами данного адаптивного феномена.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Гипоксическое preconditionирование, активные формы кислорода, адаптация, ишемия, кардиопротекция.

## ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

На основании вышеизложенного, целью данной работы является определение роли активных форм кислорода и участия конкретных типов кислородных радикалов в сигнальном механизме формирования инфаркт-лимитирующего эффекта раннего гипоксического preconditionирования у крыс на модели ишемии-реперфузии миокарда *in vivo*.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Выявить участие и роль активных форм кислорода в процессе формирования феномена раннего гипоксического preconditionирования миокарда.
2. Установить, какие типы кислородных радикалов играют ключевую роль в сигнальном механизме формирования данного адаптивного феномена.

## ВВЕДЕНИЕ

Активные формы кислорода (АФК) в 80-е годы и в начале 90-х прошлого столетия рассматривались исключительно как повреждающие факторы кардиомиоцитов при ишемии-реперфузии миокарда [Меерсон Ф.З., 1984]. Лишь с недавнего времени стала преобладать точка зрения о том, что в малых концентрациях АФК способны выполнять роль сигнальных молекул, обеспечивающих внутриклеточную и межклеточную сигнализацию [Маслов Л.Н. и др. 2012; Galagudza M.M. et al., 2008].

Так, предполагают, что АФК участвуют в процессе формирования адаптивного феномена гипоксического preconditionирования, однако роль и участие конкретных типов кислородных радикалов остаются не выясненными.

Все работы по гипоксическому preconditionированию, затрагивающие вопрос повышения толерантности сердца к длительному ишемическому и реперфузионному воздействиям, выполнены на лабораторных животных – мышах, крысах, собаках. Публикаций по теме клинических исследований ГП в центральных российских и зарубежных журналах не найдено.

Большинство научных работ посвящено изучению ГП *in vitro* – на изолированном сердце или культурах клеток. Сигнальные механизмы формирования адаптивного эффекта раннего гипоксического preconditionирования в живом организме практически не изучены. Известны лишь единичные работы [Маслов Л.Н. и др. 2015; Shizukuda Y. et al., 1992].

Коллективом Томского НИИ кардиологии были получены клинические данные, свидетельствующие о кардиопротекторном эффекте гипоксического preconditionирования [Емельянова Т.В. и др. 2009; Подоксенов Ю.К. и др. 2008; Шишневa Е.В. и др., 2010]. Однако недостаточная изученность механизмов формирования данного адаптивного феномена препятствует его широкому использованию в клинической практике.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Раннее гипоксическое preconditionирование моделировали на самцах крыс линии Wistar (300-350 г.) по оригинальному протоколу: шесть сеансов гипоксии (10 мин; 8% O<sub>2</sub>) чередовали с шестью сеансами реоксигенации (10 мин; 21% O<sub>2</sub>).

Моделирование долговременной ишемии (45 мин) и реперфузии (120 мин) проводили путём наложения лигатуры на левую нисходящую коронарную артерию по классическому методу, предложенному Гансом Селье [Selye H. et al., 1960] и в дальнейшем модифицированному J.E.J. Schultz и соавторами.

Наложение лигатуры индуцировало появление области гипоперфузии миокарда – области риска (ОР), внутри которой кардиомиоциты оказывались нежизнеспособны и формировалась зона некроза (ЗН). Инфаркт-лимитирующий эффект раннего ГП *in vivo* заключается в снижении индекса ЗН/ОР.

Определение величины очага инфаркта осуществляли по методу, предложенному Neckar J. и соавторами [Neckar J. et al, 2003]. Для визуального разграничения зоны некроза и области риска срезы миокарда левого желудочка окрашивали раствором 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида, так как данный краситель является индикатором жизнеспособных и нежизнеспособных клеток и тканей. Область риска и зону некроза определяли компьютеризированным планиметрическим методом, используя оригинальную прикладную программу.

Использованные антиоксиданты: (2-меркаптопропионил)глицин (неселективный), тролокс (гидроперекисные радикалы), темпол (супероксидные радикалы) и N,N-диметилтиомочевину (гидроксильный радикал).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для установления роли активных форм кислорода (АФК) в сигнальном механизме формирования раннего гипоксического preconditionирования, использовались препараты-антиоксиданты, которые их нейтрализуют. В ходе проведённого исследования было установлено, что ни один из используемых антиоксидантов в выбранных дозировках не оказывал инфаркт-лимитирующего воздействия на миокард.

После моделирования длительной коронароокклюзии и реперфузии у крыс контрольной группы наблюдалось возникновение очага некроза, который составлял около 60% от размеров зоны гипоперфузии миокарда. Моделирование раннего гипоксического preconditionирования (рГП) снижало этот показатель на 30%, таким образом, оказывая инфаркт-лимитирующее воздействие на миокард.

Введение крысам неселективного антиоксиданта (2-меркаптопропионил)глицина в дозе 20 мг/кг за 10 минут до моделирования рГП – полностью устраняло адаптивный эффект на миокард, доводя индекс ЗН/ОР до значений, аналогичных в контрольной группе. При этом введение той же дозы препарата после моделирования рГП никак не влияло на соотношение зоны некроза к области риска и не устраняло инфаркт-лимитирующий эффект.

Исходя из полученных данных, можно предположить, что АФК не только участвуют в сигнальном механизме формирования адаптивного эффекта рГП, но и, вероятнее всего, играют роль триггеров.

В результате проведённого эксперимента установлено, что введение таких селективных препаратов-антиоксидантов, как тролокс и темпол, в выбранных дозировках 2,5 и 30 мг/кг до адаптации не устраняло полученный инфаркт-лимитирующий эффект рГП. Следовательно, супероксидные и гидроперекисные радикалы жирных кислот, вероятно, не играют роли в сигнальном механизме адаптивного эффекта рГП.

В то же время введение антиоксиданта N,N'-диметилтиомочевину, селективного в отношении гидроксильного радикала, в дозе 300 мг/кг до адаптации полностью устраняло инфаркт-лимитирующий эффект рГП.

На основании полученных данных и анализа литературных источников можно сделать вывод о том, что метаболиты гидроксильного радикала, вероятнее всего, являются сигнальными молекулами, участвующими в формировании адаптивного эффекта рГП.

Проведённая работа позволяет лучше понимать и моделировать процессы, приводящие к развитию инфаркт-лимитирующего эффекта рГП, что может быть использовано в клинической практике как эффективный метод борьбы с ишемическими и реперфузионными повреждениями. Адаптация с помощью раннего ГП проходит быстро (1 – 3 ч), поэтому такое воздействие может найти своё применение в качестве предоперационной подготовки у пациентов, которым предстоит произвести кардиоплегическую остановку сердца с применением искусственного кровообращения. Знания молекулярных механизмов инфаркт-лимитирующего эффекта раннего ГП может помочь в создании принципиально новых кардиопротекторных препаратов.

## ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Маслов Л.Н. и др. Роль трансактивации рецепторов в кардиопротекторных эффектах preconditionирования и постconditionирования. 2012.
2. Маслов Л.Н. и др. Сигнальный механизм кардиопротекторного эффекта активных форм кислорода. 2015.
3. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. 1984.
4. Galagudza M.M. et al. Reduction of myocardial ischemia-reperfusion injury with pre- and postconditioning: molecular mechanisms and therapeutic targets. 2008.
5. Neckar J. et al. Cardioprotective effects of chronic hypoxia and ischaemic preconditioning are not additive. 2003.
6. Selye H. et al. Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rat. 1960.
8. Shizukuda Y. et al. Hypoxic preconditioning of ischaemic canine myocardium. 1992.
7. World health statistics, - World health Organization. 2015.

---

### ДОКЛАДЧИК

Гайсина Гульнара Галиевна

### ТЕМА ПРОЕКТА

Поиск молекул с антидепрессивной активностью в ряду 3-замещенных тиазидиоксидов

---

### ВУЗ

Башкирский государственный медицинский университет

### РЕЗЮМЕ

В работе представлены результаты исследования спектра психотропной активности восьми новых производных 3-замещенного тиазан-1,1-диоксида, синтезированных на кафедре фармацевтической химии БГМУ (зав. каф., д.ф.н. проф. Халиуллин Ф.А.). Исследование выполнено