МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ КАК ПРИЧИНА УМЕНЬШЕНИЯ ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА АДАПТАЦИИ К ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ У КРЫС: ПОИСК МИШЕНИ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КАРДИОПРОТЕКЦИИ

Нарыжная Н.В., Мухомедзянов А.В., Деркачев И.А., Курбатов Б.К., Маслов Л.Н.

Научно-исследовательский институт кардиологии - филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук

Источник финансирования: **грант РНФ № 22-15-00048**

Введение:

Исследования последних лет показали низкую эффективность гипоксических и ишемических протекторных воздействий у больных с ОИМ; фармакологические агенты, воздействующие на молекулы-мишени кардиопротекции при кондиционировании и хронической гипоксии не оправдали ожиданий. Возможно причиной подобной неэффективности могут быть метаболические нарушения, которые часто встречаются у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Цель исследования — выявить взаимосвязь между снижением инфаркт-лимитирующей эффективности адаптации к хронической гипоксии при метаболическом синдроме (МетС) с нарушениями углеводного и липидного обмена; выявить возможные пути коррекции.

Методы:

Исследование проведено на крысах Вистар. МетС индуцировали высокоуглеводной высокожировой диетой (ВУВЖД, 84 дня). Адаптацию к хронической нормобарической гипоксии (ХНГ) проводили непрерывно в течение 21 суток при 12% O2, 0,3% CO2 и нормальном атмосферном давлении. Моделировали инфаркт миокарда 45-минутной коронарооккклюзией - 120-минутной реперфузией; в сыворотке крови исследовали содержание глюкозы, инсулина, триглицеридов, холестерина. Для коррекции метаболических нарушений применяли активатор AMPK метформин в дозе 200 мг/кг/сутки и активатор PPAR-альфа WY14643 дозе 1 мг/кг/сутки. Препараты добавляли в питьевую воду в течение 21 дня адаптации крыс к ХНГ.

Результаты:

Хроническая гипоксия приводила к уменьшению размера инфаркта на 38% у метаболически интактных крыс. У крыс с МС наблюдали снижение кардиопротекции после хронической гипоксии (рис. 2). Размер инфаркта прямо коррелировал с нарушением толерантности к глюкозе (AUC, тест на толерантность к глюкозе, r = 0,034, рис.3) и уровнем триглицеридов в сыворотке (r = 0,39, рис. 4). Применение гипогликемической терапии метформином не привело к восстановлению инфаркт-лимитирующего эффекта ХНГ, в то время как нормализация липидного обмена при использовании активатора PPARα полностью корректирует нарушение адаптационной кардиопротекции при метаболическом синдроме у крыс (Рисунок 2).

Рисунок 1. Репрезентативные изображения инфаркта миокарда в контрольной группе (А), у крыс, адаптированных к ХНГ (Б) и при сочетании ХНГ и МетС (В).

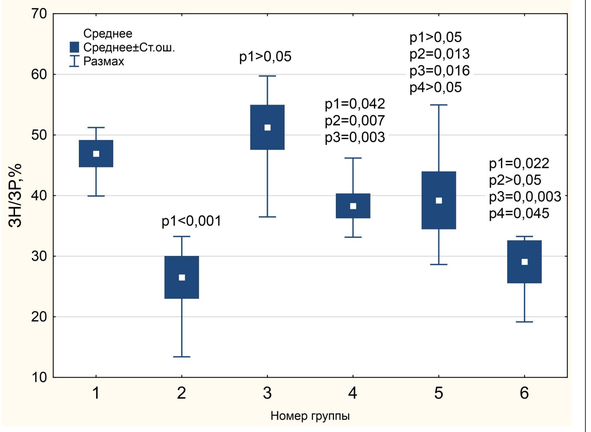

Рисунок 2. Влияние метформина и WY14643 на размер инфаркта у крыс после моделирования МетС и ХНГ

Группы: 1. Контроль, n=12; 2. ХНГ, n=11; 3. МетС, n=12; 4. МетС + ХНГ, n=12; 5. МетС + ХНГ + метформин, n=8; 6. МетС + ХНГ +WY14643, n=9

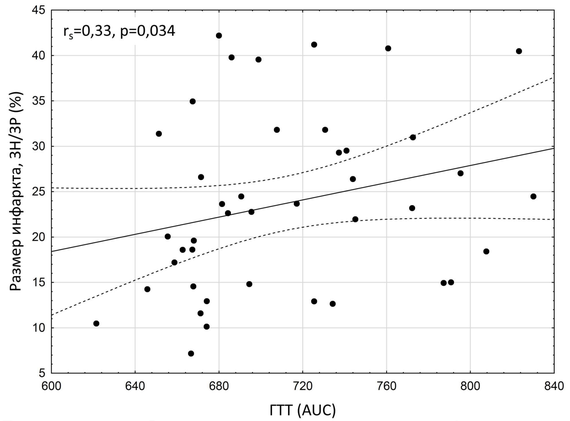

Рисунок 3. Зависимость размера инфаркта от показателя толерантности к глюкозе.

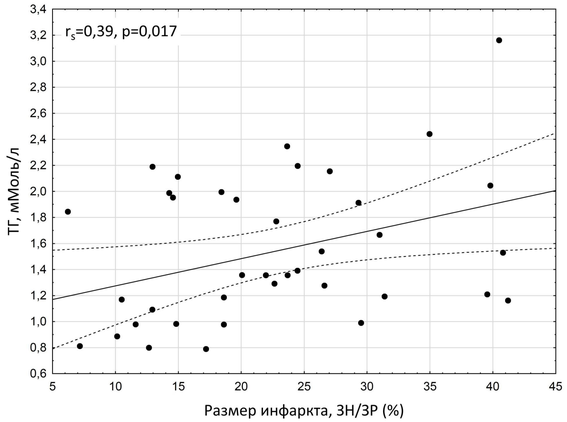

Рисунок 4. Зависимость размера инфаркта от показателя толерантности к глюкозе.

Примечание: здесь и на рисунке 3, rs – корреляционный коэффициент Спирмена; ЗН/ЗР – соотношение размера зоны некроза миокарда к зоне риска в %. ГТТ – глюкозотолерантный тест, площадь под кривой (AUC); ТГ – триглицериды сыворотки.

Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать вывод о том, что уменьшение инфаркт-лимитирующего действия хронической гипоксии у крыс с индуцированным диетой метаболическим синдромом связано с нарушением углеводного и липидного обмена. Для коррекции нарушений адаптационной кардиопротекции следует применять средства, улучшающие не углеводный, но липидный метаболизм.