ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.127-005.8:616.153
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-38-47

Поступила в редакцию 14.09.2021
Received 14.09.2021

Н. В. Нарыжная[1], С. В. Логвинов[1,2], Б. К. Курбатов[1], А. В. Мухомедзянов[1], М. А. Сиротина[1], С. Н. Чепелев[3], Ф. И. Висмонт[3], Л. Н. Маслов[1]

[1]Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Российская Федерация
[2]Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация
[3]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА У КРЫС С ИНДУЦИРОВАННЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ЗАВИСИТ ОТ УРОВНЯ ЛЕПТИНА

Аннотация. Дистантное посткондиционирование (ДПост) имеет большой терапевтический потенциал в плане защиты миокарда при ишемии-реперфузии. При этом при наличии у пациента метаболических нарушений клиническое применение кондиционирующих воздействий ограничено.

Цель настоящей работы – оценить влияние индуцированного метаболического синдрома (иМетС) на инфаркт-лимитирующий эффект дистантного ишемического посткондиционирования у крыс и изучить механизмы этого влияния.

Исследование проведено на крысах линии Вистар. Для индуцирования метаболического синдрома (МетС) крыс содержали на высокоуглеводной высокожировой диете. Критериями развития МетС считали увеличение массы животного, объема абдоминального жира, развитие артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, гиперлептинемии, гипергликемии, повышение содержания триглицеридов в сыворотке крови, развитие состояния инсулинорезистентности по значимому повышению индекса Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) и нарушение толерантности к глюкозе. Всем животным моделировали 45-минутную коронарооккклюзию и 120-минутную реперфузию.

ДПост приводило к двукратному сокращению размера инфаркта у крыс с интактным метаболизмом ($p < 0{,}0001$), в то время как у крыс с иМетС уменьшение размера инфаркта при ДПост составило 25 % ($p = 0{,}00003$), что было значимо ниже, чем у животных без иМетС ($p < 0{,}0001$). Выявлена прямая корреляционная зависимость размера инфаркта при ДПост от содержания лептина в сыворотке крови крыс с иМетС.

Анализ полученных данных позволяет сделать предположение о том, что снижение эффективности ДПост у крыс с индуцированным диетой МетС зависит от содержания лептина в крови.

Ключевые слова: дистантное посткондиционирование, метаболический синдром, миокард, ишемия, реперфузия, артериальное давление, лептин, глюкоза, триглицериды, инсулин

Для цитирования: Эффективность дистантного ишемического посткондиционирования миокарда у крыс с индуцированным метаболическим синдромом зависит от уровня лептина / Н. В. Нарыжная [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 38–47. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-38-47

Natalia V. Naryzhnaya[1], Sergey V. Logvinov[1,2], Boris K. Kurbatov[1], Alexandr V. Mukhomedzyanov[1], Maria A. Sirotina[1], Sergey N. Chepelev[3], Frantishek I. Vismont[3], Leonid N. Maslov[1]

[1]Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation
[2]Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation
[3]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

THE EFFICIENCY OF REMOTE ISCHEMIC POSTCONDITIONING OF THE MYOCARDIUM IN RATS WITH INDUCED METABOLIC SYNDROME DEPENDS ON THE LEPTIN LEVEL

Abstract. Remote postconditioning (RPost) has a great therapeutic potential for protecting the myocardium during ischemia-reperfusion in clinical practice. At the same time, an important problem limiting the use of conditioning effects in the clinic is the presence of metabolic disorders in the patient. The aim of this work was to assess the effect of induced metabolic syndrome (iMetS) on the efficacy of the infarct-limiting effect of remote ischemic postconditioning (RPost) in rats and to study the mechanisms of this effect.

The study was carried out on Wistar rats. MetS was induced by high-carbohydrate high-fat diet. Criteria of metabolic syndrome were an increase in the weight of animals, abdominal fat volume, the development of arterial hypertension, hypercholesterolemia, an increase in triglycerides in serum, hyperleptinemia, hyperglycemia, the development of a state of insulin resistance by a significant increase in the Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) index and glucose tolerance. All animals were subjected to 45 min coronary occlusion and 120 min reperfusion.

RPost led to a twofold reduction of infarct size in rats with intact metabolism ($p < 0.0001$), while in rats with iMetS a decrease in infarct size during RPost was 25 % ($p = 0.00003$), which was significantly lower than in animals without iMetC ($p < 0.0001$). A direct correlation was found between of infarct size during RPost and the serum leptin level of rats with iMetC.

The presented data suggested that a decrease in the efficiency of remote postconditioning in rats with diet-induced metabolic syndrome depends on leptin content in blood.

Keywords: distant postconditioning, metabolic syndrome, myocardium, ischemia, reperfusion, arterial pessure, leptin, glucose, triacyl glyceride, insulin

For citation: Naryzhnaya N. V., Logvinov S. V., Kurbatov B. K., Mukhomedzyanov A. V., Sirotina M. A., Chepelev S. N., Vismont F. I., Maslov L. N. The efficiency of remote ischemic postconditioning of the myocardium in rats with induced metabolic syndrome depends on the leptin level. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 38–47 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-38-47

Введение. Несмотря на значительные успехи современной кардиологии и снижение смертности от острого инфаркта миокарда, ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда является основной причиной смерти пациентов и развития жизнеугрожающих осложнений при этом состоянии [1]. В настоящее время единственным эффективным методом лечения острого инфаркта миокарда является реканализация инфаркт-связанной коронарной артерии, что достигается с помощью тромболизиса или чрескожного коронарного вмешательства. При этом реперфузия миокарда при проведении фармакологической или хирургической реваскуляризации вносит существенный вклад в его повреждение [2]. Вместе с тем в клинической практике отсутствуют препараты, способные с высокой эффективностью предупредить возникновение реперфузионных повреждений.

Существующие стратегии защиты сердца от повреждения при ишемии и реперфузии, называемые кондиционированием, основаны на стимулировании механизмов неспецифической адаптационной защиты миокарда. Это методики локального кондиционирования миокарда, которые включают одно или несколько коротких циклов краткосрочной ишемии и реперфузии до ишемического события (ишемического прекондиционирования, ИПре) или в начале реперфузии (ишемическое посткондиционирование) [3], и методы дистантного кондиционирования, которые воспроизводятся ишемией удаленного органа (например, конечности) до или после острой ишемии миокарда [4]. Наибольший терапевтический потенциал для клинической практики представляет феномен дистантного посткондиционирования (ДПост) [5]. Так, снижение размера инфаркта при экспериментальной коронарооккклюзии-реперфузии под влиянием ДПост достигает 50 % [6]. Основным преимуществом ДПост по сравнению с локальным является его малая инвазивность, отсутствие риска аритмий, эффективность и простота воспроизведения [5].

Вместе с тем трансляция экспериментальных результатов в клиническую практику требует изучения эффективности этих воздействий в условиях, приближенных к реальным. Существенной проблемой, ограничивающей применение кондиционирующих воздействий, является наличие у пациента метаболических нарушений, таких как гиперлипидемия, гипергликемия, которые в совокупности с артериальной гипертонией, инсулинорезистентностью и рядом других факторов составляют симптомокомплекс, называемый в современной медицине метаболическим синдромом (МетС). Наличие МетС (как всех его факторов в совокупности, так и каждого в отдельности) увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них [7]. При применении ДПост как эффективной кардиозащитной стратегии важно определить, оказывает ли ДПост инфаркт-лимитирующий эффект при наличии МетС, который часто сопутствует ишемической болезни сердца. В последние годы широко исследуется эффективность разного рода кондиционирующих воздействий при диабете и МетС, однако данные об этом противоречивы. Было показано, что сопутствующие заболевания (в частности, сахарный диабет, гиперлипидемия) изменяют кардиозащитные эффекты различных кондиционирующих стимулов [8, 9]; ИПре и посткондиционирование, осуществляемые путем пережатия коронарной артерии до или после периода ишемии, не эффективны при гиперлипидемии, гипергликемии или гиперхолестеринемии [3, 10]; гипергликемия ухудшает кардиопротекцию с помощью дистантного прекондиционирования [11]. У мышей со стрептозотоцин-индуцированным диабетом не наблюдается инфаркт-лимитирующего эффекта ДПост [9]. В клиническом исследовании Verouhis с соавт. [12] не обнаружена эффективность прекондиционирования у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Важно