

РОЛЬ СИСТЕМЫ ПОЛИАМИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ РЕГЕНЕРАТОРНО-ПЛАСТИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Д. П. Хлопонин

Ростовский государственный медицинский университет

Система полиаминов (путресцин, спермидин и спермин) играет важную роль в персистирующем повреждении миокарда при сердечной недостаточности. Одним из возможных компонентов кардиопротективного эффекта β -адреноблокаторов при лечении сердечной недостаточности является их воздействие на обмен полиаминов. Показано, что прием кардиоселективного β -блокатора небиволола приводит к частичному восстановлению уровня путресцина, спермидина и спермина в миокарде крыс при адриамицин-индуцированной регенераторно-пластической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: полиамины, небиволол, бета-адреноблокатор, адриамицин, сердечная недостаточность, апоптоз.

ROLE OF POLYAMINES SYSTEM IN PATHOGENESIS AND TREATMENT OF REGENERATIVE AND PLASTIC HEART FAILURE

D. P. Khloponin

Polyamines (putrescine, spermidine, & spermine) are associated with an ongoing myocardial injury in the failing heart. The cardioprotective effect of β -blockers during heart failure treatment is partly explained by polyamines metabolism modulation. Cardiosselective β_1 -blocker nebivolol is shown to normalize the myocardial level of putrescine, spermidine & spermine, which are essentially disturbed in adriamycin-induced regenerative & plastic heart failure in rats.

Key words: polyamines, nebivolol, beta-blocker, adriamycin, heart failure, apoptosis

Полиамины (путресцин, спермин, спермидин) — биологически активные вещества, играющие ключевую роль в процессах клеточного роста, пролиферации, дифференцировки и гибели, а также адаптации к разного рода стрессорным воздействиям [3, 5]. В последнее время появляется все больше данных об их существенном вкладе в патогенез различных заболеваний и патологических состояний у человека, в том числе онкологических заболеваний, патологии центральной нервной системы, почек, желудочно-кишечного тракта [2, 5, 7]. Однако о значении полиаминов в патологии сердечно-сосудистой системы известно сравнительно немного. Лишь в последние годы стали появляться единичные публикации, посвященные обмену системы полиаминов при острых ишемических и ишемически-реперфузионных повреждениях миокарда [4, 11]. Нарушениями обмена полиаминов при хронической кардиоваскулярной патологии, в частности при развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (СН), по нашим данным, никто до сих пор не издал. Тем более, в литературе отсутствуют какие-либо данные относительно возможного влияния на эти процессы лекарственных средств. Есть основания предполагать, что благоприятное влияние наиболее эффективных на сегодня средств фармакотерапии СН, в частности, таких как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и β -адреноблокаторы (БАБ), по меньшей мере, частично, может быть обусловлено их вмешательством в метаболизм полиаминов в тканях миокарда.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать динамику уровня полиаминов в миокарде крыс при моделировании у них регенераторно-пластической СН и изучить влияние на нее кардиоселективного БАБ небиволола.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились на 54 белых беспородных крысах-самцах массой 150—190 г (на начало эксперимента).

Регенераторно-пластическую СН у животных моделировали в соответствии с общепринятым протоколом [9] путем дробного (6-кратного) в течение 2 недель введения адриамицина (АДР) («Доксорубицин-Лэнс», «Лэнс-Фарм», Россия) в кумулятивной дозе 15 мг/кг внутрибрюшинно (АДР-группа, $n = 12$). Раствор АДР готовили согласно инструкции фирмы-производителя, растворяя содержимое 1 флакона (10 мг) в 5 мл растворителя (0,9% изотонического раствора NaCl).

Животные, служившие в качестве контроля (K_0 -группа, $n = 6$), вместо АДР в аналогичном режиме (6-кратно в течение 2 недель) и в сравнимом объеме получали внутрибрюшинно инъекции 0,9%-го изотонического раствора NaCl.

Основная (опытная) группа животных была подразделена на 3 подгруппы (Н-I, Н-II и Н-III, по 12 крыс в каждой), параллельно с АДР в течение всего срока наблюдения ежедневно получавшие кардиоселективный БАБ небиволол (Н) («Небилет», Berlin-Chemie AG,

Германия) в суточных дозах 1; 0,1 и 10 мг/кг *per os* соответственно. Введение Н начинали за 2 суток до 1 инъекции АДР, производили ежедневно и прекращали за 24 ч до умерщвления животных. Забор материала (миокарда левого желудочка) производили на 8—9-й неделях эксперимента.

Определение уровней полиаминов в гомогенатах миокарда производили методом ионно-обменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) с обращенной фазой [6], с предварительной дериватизацией аминов с о-фталевым диальдегидом, использованием натрия додецилсульфата как ионно-обменного и растворяющего градиента. HPLC-аппарат состоял из жидкостного хроматографа ThermoQuest, Inc. Spectra System LC (Италия), колонки Luna C18, флюоресцентного детектора 420-AC и основной рабочей станции (Waters Inc, Milford, MA, USA). Измерение уровней полиаминов производили количественно на основе их стандартов.

Статистическую обработку полученных результатов производили при помощи программного пакета «Statistica 6.0 for Windows».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При моделировании регенераторно-пластической СН у крыс (группа АДР) обращает на себя внимание резкое и своеобразное изменение уровней и соотношения эндогенных полиаминов по сравнению с группой контроля (K_0) (см. рис.). Так, концентрация путресцина в ткани миокарда резко повышается (с $3,315 \pm 0,93$ до $6,05 \pm 1,14$ нмоль/г ткани, $p < 0,05$), в то время как уровни спермидина и спермина, наоборот, явно и достоверно снижались (с $471,11 \pm 115,6$ до $206,96 \pm 68,77$ и с $357,55 \pm 101,13$ до $200,34 \pm 96,65$ нмоль/г ткани соответственно, $p < 0,05$).

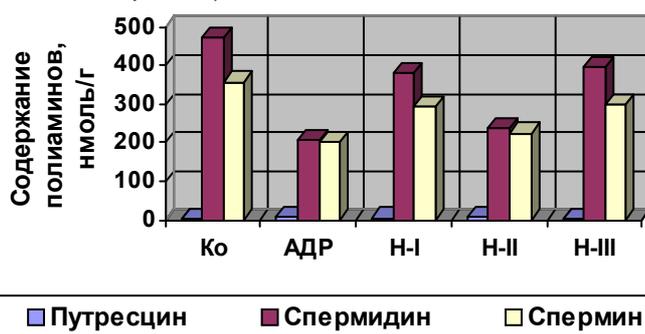


Рис. Концентрация полиаминов (в нмоль/г веса) в сердечной мышечной ткани крыс разных экспериментальных групп

Совместное с АДР применение кардиоселективного β_1 -адреноблока-тора небиволола (причем во всех трех используемых дозах) сопровождалось тенденцией к нормализации нарушенного баланса между миокардиальным уровнем отдельных полиаминов. Так, при использовании суточной дозы 1 мг/кг *per os* (примерно

соответствующей среднетерапевтической дозе Н, применяемой для лечения хронической СН у человека) наблюдались достоверные сдвиги в уровнях всех трех полиаминов. Содержание путресцина уменьшалось более, чем на четверть (с $6,05 \pm 1,14$ до $4,52 \pm 1,15$ нмоль/г), в то время, как концентрации спермидина и спермина достоверно увеличивались почти в 2 и 1,5 раза — с $206,96 \pm 68,77$ до $380,92 \pm 89,04$ ($p < 0,01$) и с $200,34 \pm 96,65$ до $294,6 \pm 77,09$ нмоль/г ($p < 0,05$) соответственно.

Прием на порядок более низкой дозы Н (0,1 мг/кг *per os* в сутки) в группе животных Н-II приводил к качественно аналогичному характеру изменений в содержании полиаминов, хотя количественно результаты, зафиксированные в данной группе, достоверными не были. Снижение содержания путресцина составило всего чуть более 15% (до $5,13 \pm 1,56$ нмоль/г), а концентрации спермидина и спермина повысились лишь на 12,3% и 10,7%.

Показатели уровня полиаминов в сердце, зарегистрированные в Н-III группе крыс, получавших максимальную дозу небиволола (10 мг/кг *per os* в сутки) практически не отличались от аналогичных результатов группы Н-I. По сравнению с группой АДР они также были достоверны ($p < 0,05$), но при сравнительном анализе с группой животных, получавших небиволол в 10 раз более низкой суточной дозе (группа Н-I), эффект изменялся совсем незначительно. Кардиальные концентрации полиаминов у крыс Н-III группы составили $4,16 \pm 1,77$; $396,72 \pm 152,52$ и $298,24 \pm 130,34$ нмоль/г соответственно для путресцина, спермидина и спермина.

Зарегистрированные в ходе выполнения нашего исследования показатели динамики концентрации полиаминов в миокарде крыс при АДР-индуцированной СН можно объяснить с позиций двойственного влияния этих биологически активных веществ на процессы клеточного роста и гибели (в первую очередь, апоптоза). В литературе уже имеются данные относительно того, что истощение запасов высших полиаминов (спермидина и спермина) может провоцировать торможение клеточного роста и индуцировать апоптоз [10]. Причем, что немаловажно, апоптоз-стимулирующие эффекты полиаминов связывают преимущественно с путресцином, в то время как спермидин и спермин чаще всего фигурируют в качестве активаторов клеточного роста.

Крайне специфичной чертой метаболизма полиаминов в сердечной мышечной ткани, как и в других органах и тканях человека, является наличие у них так называемого цикла интерконверсии, в ходе которого происходит взаимопревращение полиаминов друг в друга. Сначала путресцин преобразуется в спермидин, а затем спермидин — в спермин путем последовательного присоединения пропиламиновых групп в ходе реакций, катализируемых соответственно спермидин- и сперминсинтазой.

Примечательно, что цикл интерконверсии предусматривает и обратное преобразование (ретроконверсию) спермина и спермидина в путресцин. В этом случае

вначале высшие полиамины под влиянием спермидин/спермин-ацетилтрансферазы ацетируются, а затем при участии полиаминоксидазы из ацетилспермина образуется спермидин, а из ацетилспермидина — путресцин. Принципиально важно подчеркнуть, что в процессе ретроконверсии высших полиаминов происходит продукция и накопление в тканях больших количеств перекиси водорода H_2O_2 и 3-аминопропиональдегида (3-АПА), известных как мощные индукторы клеточного повреждения и апоптоза [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по всей видимости, в условиях моделируемой адриамициновой СН происходит нарушение существующего в норме баланса между уровнями путресцина в миокарде крыс, с одной стороны, и спермидина со спермином, с другой. Сдвиг существующего равновесия в пользу путресцина приводит не только к повышению его уровня в миокарде, но и накоплению в нем токсических метаболитов-индукторов апоптоза (H_2O_2 и 3-АПА), что вполне согласуется с данными, в том числе продемонстрированными нами [1], о значительной роли процесса апоптоза в патогенезе адриамициновой кардиотоксичности.

Пролонгированное использование кардиоселективного БАБ небиволола при регенераторно-пластической СН у крыс приводит к частичному восстановлению нарушенного баланса между содержанием путресцина и спермидина со спермином. Как следствие этого, вызванное небивололом повышение уровней высших

полиаминов спермидина и спермина, сдерживающих проапоптотический потенциал путресцина и стимулирующих процессы клеточной пролиферации, не только может привести к подавлению процесса миокардиального апоптоза, но и выступать в качестве одного из важнейших компонентов механизма кардиопротекторного действия БАБ в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хлопонин Д. П. // Психофарм. и биол. наркол. — 2007. — Т. 7 (спец. вып. ч. 2.) — С. 2—19.
2. Adibhatla R. M., Hatcher J. F., Sailor K., et al. // Brain Res. — 2002. — Vol. 938. — P. 81—86.
3. Gugliucci A. // Clin. Chim. Acta. — 2004. — Vol. 1—2. — P. 23—35.
4. Han L., Xua C., Jiang C., et al. // Cell Biol. Internat. — 2007. — Vol. 31, № 11. — P. 1345—1352.
5. Igarashi K. // Yakugaku Zasshi. — 2006. — Vol. 126. — P. 455—471.
6. Kwon H., Wu G., Bazer F. W., et al. // Biol. Reproduct. — 2003. — Vol. 69. — P. 1626—1634.
7. Moinard C., Cynober L., de Bandt J. P. // Clin. Nutr. — 2005. — Vol. 24. — P. 184—197.
8. Niiranen K., Pietilä M., Pirttilä T. J., et al. // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 25323—25328.
9. Siveski-Illiskovic N., Kaul N. & Singal P. K. // Circulation. — 1994. — Vol. 89. — P. 2829—2835.
10. Wang Z., Zahedi K., Barone S., et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol. 15. — P. 1844—1852.
11. Zhao Y. J., Xu C. Q., Zhang W. H., et al. // Eur. J. Pharmacol. — 2007. — Vol. 562, № 3. — P. 236—246.