

## Оригинальные статьи

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-092.9,616-092.19

Нарыжная Н.В., Цибульников С.Ю., Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н.

# К вопросу об участии брадикининовых, каннабиноидных и ванилоидных рецепторов в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта адаптации к нормобарической гипоксии

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,  
634012, г. Томск, Россия, ул. Киевская, д. 111а

Известно, что при хронической умеренной гипоксии формируется неспецифическая резистентность миокарда к повреждению при ишемии и следующей за ней реперфузии. Однако рецепторные механизмы формирования подобной устойчивости исследованы недостаточно. **Цель исследования** – изучение участия брадикининовых, каннабиноидных и ванилоидных рецепторов (TRPV1-каналов) в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта хронической нормобарической гипоксии. **Методика.** Исследование выполнено на самцах крыс Вистар адаптированных к гипоксии, для чего животных подвергали непрерывной нормобарической гипоксии (ННГ) в течение 21 сут при 12% рО<sub>2</sub>, 0,3% рСО<sub>2</sub>. У крыс воспроизводили коронароокклюзию наложением лигатуры на левую нисходящую коронарную артерию в ее верхней трети на 45 мин. Реперфузию осуществляли путем освобождения лигатуры с визуальным контролем возобновления коронарного кровообращения по гиперемии ишемизированной области. Продолжительность реперфузии 2 ч. Для выявления зоны риска лигатуру вновь затягивали и в аорту вводили 5%-й раствор перманганата калия. Участок миокарда, не подвергшийся ишемии, окрашивался, неокрашенный участок являлся зоной риска. Срезы левого желудочка толщиной 2 мм окрашивали 1% раствором 2,3,5-трифенилтетразолия (37 °С, 30 мин). Размер зоны некроза и зоны риска определяли планиметрически с помощью программы Ellipse 2.02 (ViDiTo, Чешская республика). Для ингибирования каннабиноидных СВ1-рецепторов и СВ2-рецепторов использовали соответственно их селективные антагонисты римонабант (1 мг/кг) и AM630 (2,5 мг/кг); селективный антагонист НОЕ140 (50 мкг/кг) применяли для инактивации брадикининовых В2-рецепторов, капсазепин (3 мг/кг) – ванилоидных рецепторов (TRPV1-каналов). Все антагонисты вводили за 15 мин до коронароокклюзии. **Результаты.** Показано, что размер некротического повреждения миокарда у крыс адаптированных к гипоксии составляет 33% процента от размера зоны риска (53% у неадаптированных), что свидетельствует о выраженном инфаркт-лимитирующем эффекте. Этот эффект не проявлялся при ингибировании В2-брадикининовых рецепторов. Блокада каннабиноидных или ванилоидных рецепторов не влияла на инфаркт-лимитирующее действие ННГ. Следовательно, инфаркт-лимитирующий эффект ННГ зависит от активации брадикининовых В2-рецепторов, адаптационное повышение толерантности сердца к ишемии/реперфузии не зависит от каннабиноидных или ванилоидных рецепторов. **Заключение.** Брадикининовые рецепторы можно рассматривать в качестве одного из ключевых механизмов формирования инфаркт-лимитирующего действия ННГ. Учитывая данные о важной роли опиоидных рецепторов в кардиопротекции при ННГ, можно говорить о реализации инфаркт-лимитирующего эффекта хронической гипоксии через Gi/o-протеин-сопряженные опиоидные и брадикининовые рецепторы. Каннабиноидные рецепторы и TRPV1-каналы не участвуют в инфаркт-лимитирующем действии адаптации к нормобарической гипоксии.

**Ключевые слова:** миокард; ишемия; реперфузия; каннабиноидные рецепторы; брадикининовые рецепторы; TRPV1-каналы; хроническая гипоксия.

**Для цитирования:** Нарыжная Н.В., Цибульников С.Ю., Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н. К вопросу об участии брадикининовых, каннабиноидных и ванилоидных рецепторов в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта адаптации к нормобарической гипоксии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(2): 5-12.

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2020.02.5-12

**Для корреспонденции:** Нарыжная Наталья Владимировна, e-mail: natalynar@yandex.ru

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, Грант № 16-15-10001. Исследование с НОЕ140 выполнено в рамках госзадания АААА-А15-115120910024-0.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н.; сбор и обработка материала – Цибульников С.Ю., Мухомедзянов А.В.; статистическая обработка – Нарыжная Н.В., Цибульников С.Ю.; написание текста – Нарыжная Н.В.; редактирование – Маслов Л.Н.

Поступила 08.02.2020

Принята к печати 20.04.2020

Опубликовано 28.05.2020

**Naryzhnaya N.V., Tsubulnikov S.Yu., Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N.**

## **Participation of bradykinin, cannabinoid, and vanilloid receptors in the infarct-limiting effect of adaptation to normobaric hypoxia**

Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center,  
Kievskaya Str. 111a, Tomsk 634012, Russia

**Aim.** Chronic moderate hypoxia is known to induce nonspecific myocardial resistance to ischemia-reperfusion injury. However, receptor-mediated mechanisms of this resistance are understudied. The aim of this study was to investigate the involvement of bradykinin, cannabinoid, and vanilloid (TRPV1 channel) receptors in development of the infarction-limiting effect of chronic normobaric hypoxia (CNH). **Methods.** The study was performed on male Wistar rats exposed to CNH at 12% pO<sub>2</sub> and 0.3% pCO<sub>2</sub> for 21 days. Coronary occlusion was induced by ligation of the left descending coronary artery at the upper third of the artery for 45 min, which was followed by 2-h reperfusion produced by releasing the ligature under visual control of the recovery of coronary blood flow by hyperemia of the ischemic area. For detection of the area at risk, the ligature was tightened again, and 5% potassium permanganate solution was infused into the aorta to stain the nonischemic myocardial area. 2-mm sections of the left ventricle were stained with 1% solution of 2,3,4-triphenyl tetrazolium (37 °C, 30 min). Necrotic area and area at risk were measured planimetrically with the tEclipse 2.02 (ViDiTo, Czech Republic) software. Cannabinoid CB1 and CB2 receptors were inhibited with their respective antagonists, rimonabant (1 mg/kg) and AM630 (2.5 mg/kg); bradykinin B2 receptors were inactivated with the selective antagonist HOE140 (50 µg/kg); and vanilloid receptors (TRPV1 channels) were inhibited with capsazepine (3 mg/kg). All antagonists were administered 15 minutes prior to coronary occlusion. **Results.** The size of necrotic area was 33% of the area at risk in rats adapted to hypoxia vs. 53% in non-adapted rats. This infarct-limiting effect of adaptation to hypoxia was abolished by inhibition of B2-bradykinin receptors. Blockade of cannabinoid or vanilloid receptors did not change the infarct-limiting effect of CNH. Therefore, the infarction-limiting effect of CNH depends on activation of bradykinin B2 receptors but not of cannabinoid or vanilloid receptors. **Conclusion.** Activation of bradykinin receptors can be considered a key mechanism of the infarct-limiting effect of CNH. Since opioid receptors are known to play an important role in CNH cardioprotection, the infarct-limiting effect of CNH may be mediated by Gi/o-coupled opioid and bradykinin receptors. Cannabinoid receptors and TRPV1-channels do not contribute to the infarct-limiting effect of adaptation to normobaric hypoxia.

**Keywords:** myocardium; ischemia; reperfusion; cannabinoid receptor; bradykinin receptor; TRPV1-channel; chronic hypoxia.

**For citation:** Naryzhnaya N.V., Tsubulnikov S.Yu., Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N. Participation of bradykinin, cannabinoid and vanilloid receptor in the mechanism of infarct-limiting effect of adaptation to normobaric hypoxia. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(2): 5-12. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.02.5-12

**For correspondence:** **Natalia V. Naryzhnaya**, Doctor of Medical Sciences, Leading scientist, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia; 111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012, E-mail: natalynar@yandex.ru.

**Foundation.** The work was supported by the Russian Foundation for Basic Research Grant № 16-15-10001. The study with HOE140 was performed as part of the state task AAAA-A15-115120910024-0.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Contribution:** the concept and design of the study – Naryzhnaya N.V., Maslov L.N.; collection and processing of material – Tsubulnikov S.Yu., Mukhomedzyanov A.V.; statistical processing – Naryzhnaya N.V., Tsubulnikov S.Yu.; writing a text – Naryzhnaya N.V.; editing – Maslov L.N.

### **Information about the authors:**

Naryzhnaya N.V., <https://orcid.org/0000-0003-2264-1928>

Tsubulnikov S.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-1534-2516>

Mukhomedzyanov A.V., <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>

Maslov L.N., <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>

Received 08.02.2020

Accepted 20.04.2020

Published 28.05.2020

## Введение

Проблема защиты миокарда при ишемическом повреждении остается актуальной, несмотря на значительный прогресс в данной области. Причиной этого является, в частности, отсутствие эффективных кардиопротекторных препаратов, не обладающих сильными побочными эффектами. Эффективность применяемой в настоящий момент терапии бета-адреноблокаторами, агонистами альфа-2-адренорецепторов, блокаторами кальциевых каналов, нитратами, статинами, макроэргическими соединениями недостаточна для защиты от ишемии, что, при наличии множества побочных эффектов ставит под сомнение целесообразность их применения. Поиск новых средств для защиты миокарда при ишемическом-реперфузионном повреждении остается актуальной задачей современной фармакологии.

Одним из путей направленного поиска таких средств является исследование механизмов неспецифической адаптационной устойчивости миокарда к ишемическому повреждению. Так, известно, миокард животных при умеренной хронической гипоксии более устойчив к ишемической атаке, чем миокард интактных животных [1, 2]. Этот феномен изучается на протяжении 60 лет, однако многие стороны формирования адаптационной устойчивости миокарда по-прежнему не ясны. Недостаточно изученными остаются рецепторные механизмы устойчивости. Имеются многочисленные данные об изменении представительства адренорецепторов на мембранах кардиомиоцитов у животных, адаптированных к гипоксии в различных режимах [3, 4], а также данные по изменению активности Gs-белков, опосредующих внутриклеточный ответ при активации этих рецепторов [5]. Лишь в нескольких исследованиях, проведенных с блокаторами адренорецепторов, показано участие альфа-1 типа этих рецепторов в сохранении сократительной активности миокарда [6] и бета-1-адренорецепторов в формировании инфаркт-лимитирующего действия эффекта [7] у крыс, адаптированных к хронической прерывистой гипобарической гипоксии. Известно об увеличении экспрессии M-холинорецепторов на мембранах кардиомиоцитов при адаптации к хронической прерывистой гипоксии [8], однако доказано лишь их участие в формировании проаритмогенного эффекта экспериментального апноэ [9]. В отношении участия аденозиновых рецепторов данные литературы свидетельствуют, что активация аденозиновых рецепторов является пусковым механизмом для реализации кардиореспираторных эффектов только при острой гипоксии и их

активность ослабевает уже на 7 сут хронической гипоксии [10]. Роль аденозиновых рецепторов в кардиопротекции при хронической гипоксии не исследована.

Исследованию участия опиоидных рецепторов в защитных эффектах хронической гипоксии посвящен ряд наших работ, установлена зависимость антиаритмического эффекта прерывистой гипобарической гипоксии от активации дельта-опиоидных рецепторов [11]. Исследованиями последних лет показали повышение выработки эндогенных опиоидов при адаптации крыс к хронической нормобарической гипоксии [1]. При этом блокирование мю- или дельта-1 опиоидных рецепторов предупреждало проявление инфаркт-лимитирующего [1] или цитопротекторного действия [2] адаптации к хронической нормобарической гипоксии.

Одними из рецепторов, играющих важную роль в поддержании устойчивости миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению, являются брадикининные рецепторы [12]. Установлено, что при воздействии ишемического стимула брадикининные V2-рецепторы участвуют в формировании инфаркт-лимитирующего и антиаритмического эффекта ишемического прекондиционирования, а экзогенные агонисты этих рецепторов имитируют этот феномен [12]. Установлено, что в ответ на острую гипоксию увеличивается экспрессия брадикининных рецепторов [13], однако исследований, подтверждающих участие этих рецепторов в защите миокарда от ишемического-реперфузионного повреждения у особей, адаптированных к хронической гипоксии, не проводилось.

Несмотря на достаточно детально исследованное участие каннабиноидных рецепторов в регуляции устойчивости миокарда к ишемии и в реализации протекторных эффектов кондиционирующих воздействий [14], информация об их роли при хронической гипоксии очень лаконична. Известно об увеличении содержания эндоканнабиноида анандамида в ткани легких при острой гипоксии [15]. Зависимость протекторных эффектов хронической умеренной гипоксии от активации каннабиноидных рецепторов не установлена.

Ванилоидные рецепторы (TRPV1-каналы) так же, как и опиоидные, каннабиноидные или брадикининные рецепторы, участвуют в поддержании устойчивости миокарда к ишемии и реализации кардиопротекторного действия кондиционирования [16]. Увеличение экспрессии TRPV1-каналов в гладкомышечных клетках легочной артерии происходит при острой [17] и хронической гипоксии [18]. Однако исследования участия этого рецептора в защитных эффектах долгосрочной адаптации к гипоксии не проводились.

**Цель исследования** — изучение участия брадикининовых, каннабиноидных и ванилоидных рецепторов (TRPV1-каналов) в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта непрерывной нормобарической гипоксии (ННГ).

### Методика

Все процедуры, связанные с содержанием и использованием животных, проводили с соблюдением директив Европарламента и Совета европейского союза (2010/63/EU), регламентирующих использование животных в научных целях. Исследования одобрены этическим комитетом НИИ кардиологии ТНИМЦ, все болезненные процедуры с животными проводили под наркозом. В исследование включено 117 самцов крыс Вистар массой 250–300 г. Животные были произвольно разделены на 10 экспериментальных групп — 5 опытных групп (адаптированные к гипоксии) и 5 контрольных групп, содержащихся в стандартных условиях вивария. Адаптацию к гипоксии моделировали непрерывным содержанием крыс при 12% рО<sub>2</sub> и 0,3% рСО<sub>2</sub> и нормальном атмосферном давлении в специальной камере в течение 21 сут [1, 2]. Контроль над состоянием газовой среды осуществляли с помощью датчиков TCO<sub>2</sub>-IR и OLC 20 (Oldham) и аппарата «Био-Нова-204G4R1» (НТО «Био-Нова») через блок управления MX 32 (Oldham). За 24 ч до начала эксперимента животных опытных групп извлекали из гипоксической камеры.

Процедуру коронароокклюзии выполняли под наркозом (а-хлоралоза 100 мг/кг внутривенно) в условиях искусственной вентиляции атмосферным воздухом через интубированную трахею (аппарат ИВЛ SAR-830 Series, Central Wisconsin Engineers Inc., Schofield, США). Для выполнения коронароокклюзии грудную клетку вскрывали на уровне V межреберья слева от грудины, сердце освобождали от перикарда и накладывали лигатуру на левую нисходящую коронарную артерию в ее верхней трети на 45 мин. Реперфузию осуществляли освобождением лигатуры под визуальным контролем возобновления коронарного кровообращения (гиперемия ишемизированной области) [1]. Продолжительность реперфузии составляла 2 ч. Сердце извлекали из грудной клетки и промывали через аорту физиологическим раствором. Для выявления зоны риска в миокарде лигатуру, наложенную ранее на левую коронарную артерию, вновь затягивали и в аорту вводили 5% раствор перманганата калия. Таким образом, участок миокарда, не подвергшийся ишемии, прокрашивался, а непрокрашенный участок миокарда являлся зоной риска. После ополаскивания миокар-

да физиологическим раствором, разделяли и взвешивали правый и левый желудочки. Из левого желудочка готовили срезы толщиной 2 мм параллельно оси сердца. Срезы окрашивали 1% раствором 2,3,5-трифенилтетразолия (37 °С, 30 мин). Восстановление 2,3,5-трифенилтетразолия сукцинатдегидрогеназой и другими клеточными дегидрогеназами приводит к окрашиванию миокарда в розовый цвет. Дегидрогеназы «вымываются» из зоны некроза при повреждении мембран кардиомиоцитов (при некрозе и его формах), поэтому «инфарктный» миокард, в котором значительная часть клеток уже некротизирована, остаётся неокрашенным. Срезы фиксировали 1 сут в 10% растворе нейтрального формалина [1], сканировали (Scanjet G2710), размер зоны некроза и зоны риска (гипоперфузии) определяли планиметрически с помощью программы Ellipse 2.02 (ViDiTo, Чешская республика). Величину инфаркта выражали в процентах от размера зоны риска и в процентах от размера левого желудочка.

Для ингибирования рецепторов применяли соответственно: антагонист каннабиноидных СВ1-рецепторов римонабант (1 мг/кг), селективный антагонист каннабиноидных СВ2-рецепторов AM630 (2,5 мг/кг), селективный антагонист брадикининовых В2-рецепторов HOE140 (50 мкг/кг), антагонист ванилоидных рецепторов (TRPV1-каналов) капсазепин (3 мг/кг). Все антагонисты вводили за 15 мин до коронароокклюзии. Выбор доз фармакологических агентов проводили на основе данных литературы [19–22].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 13.0 (StatSoft, Inc.). Полученные данные проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критериев Колмогорова-Смирнова (с поправкой Лиллиефорса) и критерия Шапиро-Уилка. Проверку на гомогенность дисперсий производили с использованием критерия Левене. Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей Me (25; 75). При сравнении нескольких независимых выборок количественных данных использовали two way ANOVA, с последующим применением апостериорного критерия (поправка Бонферрони). Пороговое значение уровня значимости *p* принято равным 0,05.

### Результаты

Коронароокклюзия и последующая реперфузия приводили к развитию некротического повреждения миокарда, зона которого составляла 53% от размера ишемизированной области (зоны риска) (**рис.**). У крыс, адаптированных к нормобарической гипоксии размер формирующегося инфаркта составлял лишь 33%, сле-

довательно, мы наблюдали выраженный инфаркт-лимитирующий эффект. Результаты представлены в таблице и на рисунке. Как показывают данные таблицы отмечается гипертрофия правого желудочка миокарда, характерная для состояния хронической гипоксии.

Обнаружено, что ингибирование каннабиноидных СВ1-рецепторов селективным антагонистом римонабантом не приводило к изменению размера инфаркта у крыс, адаптированных к непрерывной нормобарической гипоксии (ННГ). Эти данные свидетельствуют о том, что СВ1-каннабиноидные рецепторы не участвуют в формировании инфаркт-лимитирующего действия ННГ. Введение селективного антагониста СВ2-каннабиноидных рецепторов (АМ630) так же не влияло на размер инфаркта при коронароокклюзии и реперфузии у крыс, адаптированных к ННГ. Полученные данные позволяют говорить о том, что СВ1 и СВ2-каннабиноидные рецепторы не участвуют в инфаркт-лимитирующем действии гипоксии.

Блокада брадикининовых В2-рецепторов селективным антагонистом НОЕ140 приводила к увеличению размера инфаркта у крыс, адаптированных к ННГ, то есть устраняла протекторное действие адаптации к гипоксии. Эти данные свидетельствуют о том, что брадикининовые рецепторы участвуют в формировании инфаркт-лимитирующего действия ННГ.

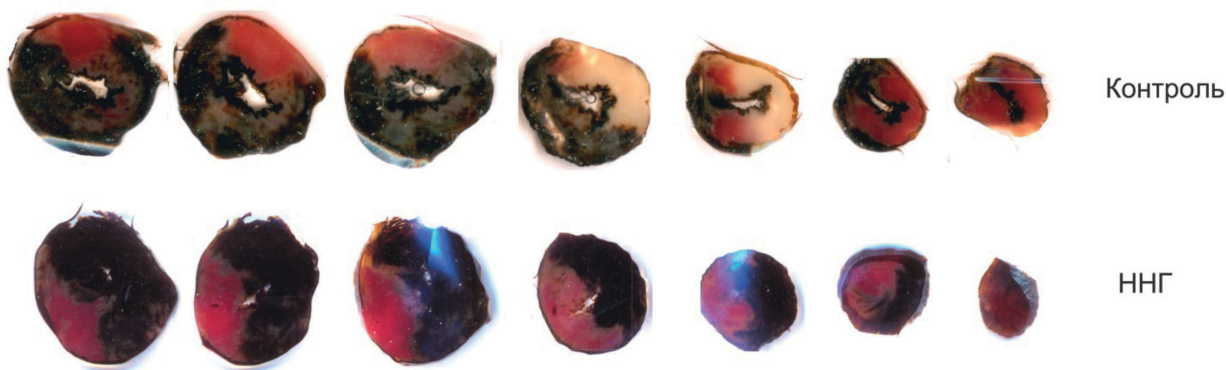
Ингибирование ванилоидных рецепторов (TRPV1-каналов) селективным блокатором капсазепином не влияло на размер формирующегося инфаркта у крыс после курса ННГ. Полученные данные позволяют сделать заключение об отсутствии связи ванилоидных рецепторов с формированием кардиопротекции при адаптации к нормобарической гипоксии.

Введение селективных антагонистов каннабиноидных, брадикининовых и ванилоидных рецепторов (римонабанта, АМ630, НОЕ140 или капсазепина соответственно) не повлияло на размер инфаркта у неадаптированных крыс при коронароокклюзии-реперфузии.

### Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о вовлечении брадикининовых рецепторов в запуск защитного механизма при адаптации к хронической гипоксии. К сожалению данных, подтверждающих рост уровня брадикинина в крови и тканях при состоянии адаптации к гипоксии, мы в литературе не обнаружили. Более того, сообщается о снижении содержания брадикинина в плазме крови при хронической высокогорной гипоксии у здоровых добровольцев [23] или об отсутствии влияния гипоксии на содержание этого пептида в плазме крови [24]. Можно предположить, что повышение брадикинина в сыворотке крови или ткани миокарда адаптированных животных, так же как мы это наблюдали в случае опиоидных пептидов [1], происходит в большей степени в ответ на ишемию миокарда, оставаясь низким при отсутствии ишемического воздействия.

Обсуждая механизмы вовлечения брадикинина в инфаркт-лимитирующее действие адаптации к гипоксии важно отметить его вазодилатирующий эффект, который может лежать в основе указанного действия. Вместе с тем, рассматривая такую возможность, следует учитывать, что значимая вазодилатация привела бы к усилению коллатерального кровотока и уменьшению зоны гипоперфузии (зоны риска), что в



Срезы левого желудочка миокарда крыс.

Окраска перманганатом калия и 2,3,5-трифенилтетразолием; ННГ – непрерывная нормобарическая гипоксия.

нашем исследовании не наблюдалось (табл.). Отсутствие снижения зоны гипоперфузии под влиянием брадикинина можно видеть в других исследованиях [25], что противоречит гипотезе о значимости вазодилатации в инфаркт-лимитирующем эффекте брадикинина. Причиной отсутствия такой связи могут быть транзиторность влияния брадикинина на коронарный кровоток [26].

Наряду с опиоидными рецепторами, рецепторы к брадикинину связаны с Gi/o-белками, которые находятся на мембране кардиомиоцита. Последовательная активация рецепторов (опиоидных или брадикининовых) и Gi/o-белков приводит к запуску внутриклеточного киназного механизма, выключающего протеинкиназу C, NO-синтазу, тирозинкиназы, и в последствии к активации АТФ-чувствительных калиевых каналов митохондрий [27]. Результатом последнего является ингибирование открытия поры, регулирующей проницаемость митохондрий (МРТР), повышение устойчивости митохондрий к ионам кальция, улучшение энергетического метаболизма мито-

хондрий и, таким образом, снижение чувствительности клетки к повреждающему действию ишемии и реперфузии [28].

Отсутствие изменения размера зоны инфаркта под влиянием антагонистов каннабиноидных, брадикининовых или ванилоидных рецепторов, которое мы наблюдали у неадаптированных животных, показано ранее в ряде работ [29, 30]. Мы можем предполагать, что в отсутствие гипоксического или ишемического стимула брадикининовая, каннабиноидная и ванилоидная системы остаются в базовом состоянии с низким уровнем соответствующих рецепторам эндогенных агонистов в крови и тканях. При воздействии ишемии или гипоксии происходит увеличение выброса агонистов из депо. В случае же длительной адаптации к гипоксии эндогенные депо могут увеличиваться и выброс медиатора при ишемическом стимуле оказывается более выраженным, чем у неадаптированных особей. Подобную картину мы наблюдали в отношении эндогенных опиоидов, когда базовый уровень эндоморфинов у неадаптированных крыс был низок, несколько повышен

Таблица

**Влияние антагонистов каннабиноидных, брадикининовых и ваниллоидных рецепторов на размер инфаркта при 45-минутной коронароокклюзии и 120-минутной реперфузии Me [ниж. кв; верх. кв]**

Группа	Масса правого желудочка, мг	Масса левого желудочка, мг	Размер зоны риска, мг	Размер зоны инфаркта, мг	Размер инфаркта относительно зоны риска, %
Контроль	176,1 (173,0;178,8)	983,8 (974,9;988,8)	351,7 (349,1; 352,8)	187,7 (181,7; 193,2)	53,6 (51,64;55,22)
Римонабант 1 мг/кг	175,5 (174,15;176,75)	985,8 (976,4; 993,4)	352,1 (349,3; 353,9)	185,3 (182,4; 189,9)	52,6 (51,75;53,95)
AM630, 2,5 мг/кг	176,6 (174,3;178,25)	957,4 (946,2; 981,1)	362,5 (353,4; 370,1)	183,6 (178,4; 188,1)	50,4 (49,90;51,58)
НОЕ 140 50 мкг/кг	176,8 (175,3;178,95)	989,3 (966,0; 996,1)	352,5 (349,4; 354,7)	186,1 (182,4;190,8)	53,0 (51,47;54,06)
Капсазепин 3 мг/кг	176,5 (175,6;176,8)	981,2 (973,1; 990,8)	359,2 (353,5; 373,7)	184,5 (175,6; 187,7)	49,1 (47,79;53,06)
ННГ	227,3 (219,65;230,95)*	957,5 (950,3; 967,7)	366,8 (362,2; 378,8)	123,7 (120,5; 126,9)	33,9 (32,45;34,69)*
ННГ + римонабант 1 мг/кг	223,5 (221,10;229,4)	990,1 (985,6; 995,6)	376,5 (363,2; 380,6)	131,3 (123,1; 136,5)	34,7 (32,93;35,95)
ННГ + AM630 2,5 мг/кг	236,9 (228,95;242,05)	967,1 (959,0; 977,3)	364,4 (362,7; 367,7)	119,2 (116,6; 122,1)	32,8 (32,10;33,42)
ННГ + НОЕ 140 50 мкг/кг	229,4 (223,35;235,15)	980,5 (959,0; 990,2)	388,4 (382,2; 402,3)	221,1 (215,8; 225,8)	56,1 (55,75;57,17)#
ННГ + капсазепин 3 мг/кг	217,0 (212,70;223,5)	978,5 (964,7; 987,7)	376,8 (363,2; 382,2)	129,5 (127,6; 132,78)	34,4 (33,24;35,77)

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой, # – с группой ННГ (непрерывной нормобарической гипоксии).

у животных в состоянии адаптации и значительно воз-  
растал под действием ишемии миокарда у адаптиро-  
ванных крыс [1]. Это может объяснить отсутствие влия-  
ния антагонистов исследуемых рецепторов на размер  
инфаркта у неадаптированных крыс.

### Заключение

Полученные результаты позволяют представить  
брадикининовые рецепторы в качестве одного из клю-  
чевых механизмов формирования инфаркт-лимитиру-  
ющего действия непрерывной нормобарической ги-  
поксии. Учитывая данные о важной роли опиоидных  
рецепторов в кардиопротекции при непрерывной но-  
мобарической гипоксии [1, 2], можно говорить о ре-  
ализации инфаркт-лимитирующего эффекта хрони-  
ческой гипоксии через Gi/o-протеин-сопряженные  
опиоидные и брадикининовые рецепторы. Каннабино-  
идные рецепторы и TRPV1-каналы не участвуют в ин-  
фаркт-лимитирующем действии адаптации к нормоба-  
рической гипоксии.

### Литература

(п.п. 1; 2; 4-10; 13-26; 28; 30 см. References)

3. Меерсон Ф.З., Копылов Ю.Н., Балденков Г.Н. Повышение альфа-1-адренореактивности сердца крыс при адаптации к периодической гипоксии. *Бюлл. экпер. биол. и мед.* 1991; 111 (6): 570-2.
11. Нарыжная Н.В., Крылатов А.В., Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Гросс Г.Дж., Стефано Дж.Б. Об участии  $\delta$ -опиатных рецепторов и их лигандов в формировании адаптационной защиты сердца при аритмогенных воздействиях. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2001; 87(12): 1617-25.
12. Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Подоксенов Ю.К., Горбунов А.С., Жанг И., Пей Ж.-М. Роль брадикинина в механизме ишемического прекодиционирования сердца. перспективы применения брадикинина в кардиохирургической практике. *Вестник РАМН.* 2015; 70(2): 188-95. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1312
27. Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н., Халиулин И.Г., Пей Ж.М., Жанг И., Цепокина А.В. et al. Адаптация с помощью хронической непрерывной нормобарической гипоксии увеличивает толерантность кардиомиоцитов крыс к аноксии-реоксигенации: роль протеинкиназ. *Рос. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2016; 102 (12): 1462-71.
29. Ласукова О.В., Маслов Л.Н., Ермаков С.Ю., Кроуфорд Д., Барт Ф., Крылатов А.В., Хануш Л.О. Значение каннабиноидных рецепторов в регуляции устойчивости миокарда к действию ише-  
мии и реперфузии. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая.* 2008; 35(4): 471-8.

### References

1. Maslov L.N., Naryzhnaia N.V., Tsubulnikov S.Y., Kolar F., Zhang Y., Wang H. et al. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia. *Life Sci.* 2013; 93(9-11): 373-9. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.07.018
2. Naryzhnaya N.V., Khaliulin I., Lishmanov Y.B., Suleiman M.S., Tsubulnikov S.Y., Kolar F., Maslov L.N. Participation of opioid re-

- ceptors in the cytoprotective effect of chronic normobaric hypoxia. *Physiol. Res.* 2019; 68(2): 245-53. DOI: 10.33549/physiolres.933938
3. Meerson F.Z., Kopylov Iu.N., Baldenkov G.N. Increase of alpha 1-adrenoreactivity of the rat heart in adaptation to periodic hypoxia. *Bulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny* 1991; 111(6): 570-2. (In Russian)
4. Hahnova K., Kasparova D., Zurmanova, J., Neckar J., Kolar F., Novotny J.  $\beta$ -Adrenergic signaling in rat heart is similarly affected by continuous and intermittent normobaric hypoxia. *General Physiology and Biophysics.* 2016; 35(02), 165-73. DOI:10.4149/gpb\_2015053
5. Hrbasová M., Novotny J., Hejnová L., Kolář F., Neckář J., Svoboda P. Altered myocardial G s protein and adenylyl cyclase signaling in rats exposed to chronic hypoxia and normoxic recovery. *J. Appl. Physiol. [Internet].* 2003; 94(6): 2423-32. DOI/10.1152/jappphysiol.00958.2002
6. Wang Y.-P., Cui F., Zhang L.-P., Yang C.-Y., Guan, Y., Zhou Z.-N., Zhang Y. Effect of chronic intermittent hypobaric hypoxia on  $\alpha$ (1)-adrenergic receptor of myocardium participates in the cardioprotection. *Sheng Li Xue Bao: [Acta Physiologica Sinica].* 2009; 61(1): 21-6. <http://europepmc.org/abstract/MED/19224050>
7. Mallet R.T., Ryou M.-G., Williams A.G., Howard L., Downey H.F.  $\beta$ 1-Adrenergic receptor antagonism abrogates cardioprotective effects of intermittent hypoxia. *Basic Research in Cardiology.* 2006; 101(5): 436-46. DOI:10.1007/s00395-006-0599-y
8. Richalet J.-P., Kacimi R., Antezana A.-M. The control of cardiac chronotropic function in hypobaric hypoxia. *International Journal of Sports Medicine.* 1992; 13(S1): S22-24. DOI: 10.1055/s-2007-1024582
9. Bober S.L., Ciriello J., Jones D.L. Atrial arrhythmias and autonomic dysfunction in rats exposed to chronic intermittent hypoxia. *Am. J. Physiol. Heart and Circ. Physiol.* 2018; 314(6): H1160-68. DOI: 10.1152/ajpheart.00173.2017
10. Walsh M.P., Marshall J.M. The role of adenosine in the early respiratory and cardiovascular changes evoked by chronic hypoxia in the rat. *The Journal of Physiology.* 2006; 575(1): 277-89. <http://DOI.wiley.com/10.1113/jphysiol.2006.108779>
11. Naryzhnaya N.V., Krylatov A.V., Maslov L.N., Lishmanov Yu. B., Gross G. J., Stefano J. B. Role of  $\delta$ -opiate receptors and their ligands in the development of adaptive heart protection against arrhythmogenesis. *Rossiyskiy Fizyologicheskiy Zhurnal im I.M. Sechenova.* 2001; 87(12): 1617-25. (In Russian)
12. Maslov L.N., Naryzhnaia N.V., Podoksenov Iu.K., Gorbunov A.S., Zhang Y., Pei J.M. Role of Bradikynin in the Mechanism of Ischemic Preconditioning of the Heart. Prospects of Bradykinin Application in Cardiosurgical Praxis. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2015; (2): 188-95. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1312. (In Russian)
13. Liesmaa I., Leskinen H.K., Kokkonen J.O., Ruskoaho H., Kovanen P.T., Lindstedt K.A. Induced expression of type-2 receptors in endothelial cells triggers NO production, cell migration, and angiogenesis. *J. Cell. Physiol.* 2009; 221(2): 359-66. DOI: 10.1002/jcp.21861
14. Maslov L.N., Khaliulin I., Zhang Y., Krylatov A.V., Naryzhnaya N.V., Mechoulam R. et al. Prospects for creation of cardioprotective drugs based on cannabinoid receptor agonists. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2016; 21(3): 262-72. doi: 10.1177/1074248415612593
15. Wenzel D., Matthey M., Bindila L., Lerner R., Lutz B., Zimmer A. Endo- cannabinoid anandamide mediates hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.* 2013; 110(46): 18710-5. DOI:10.1073/pnas.1308130110
16. Gorbunov A.S., Maslov L.N., Jaggi A.S., Singh N., De Petrocellis L., Boshchenko A.A. et al. Physiological and pathological role of TRPV1,

- TRPV2 and TRPV4 channels in heart. *Curr. Cardiol. Rev.* 2019; 15(4): 244-251. DOI: 10.2174/1573403X15666190307112326
17. Parpaite T., Cardouat G., Mauroux M., Gillibert-Duplantier J., Robillard P., Quignard J.F. et al. Effect of hypoxia on TRPV1 and TRPV4 channels in rat pulmonary arterial smooth muscle cells. *Pflugers Arch.* 2016; 468(1): 111-30. DOI: 10.1007/s00424-015-1704-6
  18. Wang Y.X., Wang J., Wang C., Liu J., Shi L.P., Xu M., Wang C. Functional expression of transient receptor potential vanilloid-related channels in chronically hypoxic human pulmonary arterial smooth muscle cells. *J. Membr. Biol.* 2008; 223(3): 151-9. DOI:10.1007/s00232-008-9121-9
  19. Lichtman A.H., Wiley J.L., LaVecchia K.L., Nevaser S.T., Arthur D.B., Wilson D.M., Martin B.R. Effects of SR 141716A after acute or chronic cannabinoid administration in dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 357(2-3): 139-48. DOI: 10.1016/S0014-2999(98)00558-5
  20. Heymann H.M., Wu Y., Lu Y., Qvit N., Gross G.J., Gross E.R. Transient receptor potential vanilloid 1 inhibitors block laparotomy- and opioid-induced infarct size reduction in rats. *Br. J. Pharmacol.* 2017; 174(24): 4826-35. DOI: 10.1111/bph.14064
  21. Gross G.J., Hsu A., Gross E.R., Falck J.R., Nithipatikom K. Factors mediating remote preconditioning of trauma in the rat heart: central role of the cytochrome P450 epoxygenase pathway in mediating infarct size reduction. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2013; 18(1): 38-45. DOI: 10.1177/1074248412437586
  22. Toguri J.T., Moxsom R., Szczesniak A.M., Zhou J., Kelly M.E., Lehmann C. Cannabinoid 2 receptor activation reduces leukocyte adhesion and improves capillary perfusion in the iridial microvasculature during systemic inflammation. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2015; 61(2): 237-49. DOI: 10.3233/CH-151996
  23. Mason N.P., Petersen M., Mélot C, Kim E.V., Aldashev A., Sarybaev A.R. et al. Changes in plasma concentration and citric acid cough threshold at high altitude. *Wilderness Environ Med.* 2009; 20(4): 353-8. DOI: 10.1580/1080-6032-020.004.0353
  24. Ashack R., Farber M.O, Weinberger M.H., Robertson G.L., Fineberg N.S., Manfredi F. Renal and hormonal responses to acute in normal individuals. *J. Lab. Clin. Med.* 1985; 106(1): 12-6. PMID: 2989395
  25. Cohen M.V., Philipp S., Krieg T., Cui L., Kuno A., Solodushko V., Downey J.M. Preconditioning-mimetics bradykinin and DADLE activate PI3-kinase through divergent pathways. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2007; 42(4): 842-51. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2007.01.004
  26. Driamov S.V., Bellahcene M., Butz S., Buser P.T., Zaugg C.E. Bradykinin is a mediator, but unlikely a trigger, of antiarrhythmic effects of ischemic preconditioning. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007; 18(1): 93-9. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2006.00688.x
  27. Naryzhnaya N.V., Maslov L.N., Khaliulin I.G., Zhang Y., Pei J.M., Tsepokina A.V. et al. Chronic continuous normobaric hypoxia augments cell tolerance to anoxia-reoxygenation: the role of protein kinases. *Rossiyskiy Fizjologicheskii Zhurnal im I.M. Sechenova.* 2016; 102(12): 1462-71. (In Russian)
  28. Prokudina E.S., Naryzhnaya N.V., Mukhomedzyanov A.V., Gorbunov A.S., Zhang Y., Yaggi A.S. et al. Effect of chronic continuous normobaric hypoxia on functional state of cardiac mitochondria and tolerance of isolated rat heart to ischemia and reperfusion: Role of  $\mu$  and delta2 Opioid Receptors. *Physiol. Res.* 2019; 68(6): 909-20. DOI:10.33549/physiolres.933945
  29. Lasukova O.V, Maslov L.N., Ermakov S.Yu., Krylatov A.V., Crawford D., Barth F., Hanus L.O. Role of cannabinoid receptors in regulation of cardiac tolerance to ischemia and reperfusion. *Izvestiya Rossiyskoy Akademii nauk. Biol. Bull.* 2008; 35(4): 404-10. (In Russian)
  30. Yu J., Chen K., Wu L., Liu X, Lu Y. Anesthetic propofol blunts remote preconditioning of trauma-induced cardioprotection via the TRPV1 receptor. *Biomed Pharmacother.* 2019; 118: 109308. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109308

#### Сведения об авторах:

**Нарыжная Наталья Владимировна**, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. экспериментальной кардиологии «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ, e-mail: natalynar@yandex.ru;

**Цибульников Сергей Юрьевич**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. экспериментальной кардиологии «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ, e-mail: tsibulnikov1986@mail.ru;

**Мухомедзянов Александр Валерьевич**, мл. науч. сотр. лаб. экспериментальной кардиологии «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ, e-mail: sasha\_m91@mail.ru;

**Маслов Леонид Николаевич**, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. экспериментальной кардиологии «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru