

Регуляторная роль свободных жирных кислот в поддержании мембранного гомеостаза митохондрий сердца при экспериментальной ишемии миокарда

Егорова М.В.¹, Афанасьев С.А.²

Regulatory role of free fatty acids in maintain of membrane homeostasis in heart mitochondria at experimental myocardial ischaemia

Egorova M. V., Afanasiyev S. A.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск

© Егорова М.В., Афанасьев С.А.

Полярнографически исследована скорость поглощения кислорода митохондриями (МХ) при различных патологиях сердца крыс (инфаркт, диабет и их сочетание). В этих условиях показано увеличение свободного дыхания МХ и содержания свободных жирных кислот (СЖК). Изменение этих показателей усиливается по мере развития патологий и наиболее выражено в группах «диабет» и «диабет и инфаркт». В группе «инфаркт и диабет» патологический процесс развивается менее интенсивно в сравнении с отдельными патологиями. Добавление СЖК или ингибитора фосфолипазы А₂ бромфенацилбромида в среду инкубации подавляло свободное дыхание МХ в равной степени. Обсуждается предположение, что СЖК выступают в роли модуляторов активности фосфолипазы А₂.

Ключевые слова: свободные жирные кислоты, митохондрии, ишемия миокарда, диабет, адаптация.

The rate of oxygen uptake by heart mitochondria (Mch) at different heart pathologies (myocardial infarction, diabetes mellitus and their combination) was studied polarographically. The rate of oxygen uptake of damaged heart Mch and content of free fatty acids (FFA) were increased. Change of these parameters was increased with the development of pathologies that is most pronounced in the groups «diabetes» and «diabetes + myocardial infarction». In the group of «myocardial infarction + diabetes» pathological process was developed less intensively in comparison with individual pathologies. Addition of FFA suppressed the rate of oxygen uptake of Mch. Equally, inhibition of phospholipase A₂ suppressed the respiration of Mch. The hypothesis that FFA act as modulators of the activity of phospholipase A₂ was discussed.

Key words: free fatty acids, mitochondria, myocardial ischaemia, diabetes, adaptation.

УДК 616.127-005.4:576.311.347.2/3:577.115.3

Введение

По современным представлениям, работу сердца определяет сбалансированность метаболизма жирных кислот (ЖК) [15, 16]. Основной пул жирных кислот преимущественно вовлечен в окислительные энергетические процессы и поддержание мембранного гомеостаза кардиомиоцитов, способствуя, таким образом, нормальной электрофизиологической активности мембран и сохранению сократительной активности миокарда [14]. Мембранный гомеостаз кардиомиоцитов может нарушаться при некоторых патологических состояниях, сопровождающихся накоплением ЖК или их производных в тканях сердца, в частности при ишемии миокарда и сахарном диабете [1, 15, 16, 20].

Одним из универсальных процессов поддержания мембранного гомеостаза при различных нарушениях метаболизма являются реакции деацилирования (реацилирования) с участием фосфолипаз [15]. В ответ на изменение концентрации и соотношения ЖК происходит реорганизация липидного состава мембраны с целью создания оптимальных условий для сохранения функциональной активности внутриклеточных оргanelл и клетки в целом [15].

Ранее на различных экспериментальных моделях повреждения миокарда была показана взаимосвязь между накоплением свободных жирных кислот (СЖК), активностью внутриклеточных фосфолипаз и сохранением энергетического обмена миокарда на уровне митохондрий (МХ) [7—9, 14]. С целью показать

неспецифичность ответной реакции миокарда на патологическое воздействие были выбраны две разные модели повреждения миокарда. «Механическая» ишемия была вызвана окклюзией левой нисходящей коронарной артерии. Моделированием стрептозототининдуцированного сахарного диабета создавали метаболическую ишемию. Такое определение диабетического поражения миокарда получило из-за того, что нарушения метаболизма при диабете очень похожи на последствия ишемического поражения миокарда [1]. Несмотря на изначально разные причины, в конечном счете в обеих ситуациях патологические последствия связывают с накоплением и нарушением метаболизма ЖК [1, 15, 16]. Действительно, при обеих патологиях наблюдались сходные нарушения в структуре, функциональной активности и метаболизме МХ кардиомиоцитов, сопровождающиеся увеличением содержания СЖК в сыворотке крови, однако при этом было обнаружено, что сочетание патологий способствует некоторой сохранности функций [2, 9, 14], но не структуры миокарда [8].

При этом не было проведено исследования прямого влияния СЖК на клеточное дыхание в этих условиях и не рассматривалось накопление СЖК и его последствий на метаболизм миокарда в процессе развития патологии. Значимость такого исследования определяется тем, что в настоящее время хорошо изучен только контролирующий механизм поступления СЖК в клетки, но не известно, каким образом может осуществляться контроль их утилизации [15]. К сегодняшнему

дню существуют только предположения о существовании таких механизмов в сердце на уровне клетки, в частности предполагается регуляция активности ферментов продуктами метаболизма ЖК [16]. Однако подавляющее большинство исследований проведено на стадии уже сформированной патологии, когда резервные возможности организма практически исчерпаны. Вместе с тем на фоне основной массы экспериментальных работ относительно редко рассматриваются процессы в миокарде при сочетании патологий в хроническом эксперименте.

Цель исследования — изучить прямое влияние СЖК на дыхание МХ сердца на разных моделях и стадиях процесса адаптации к экспериментальной ишемии миокарда как продолжение ранних исследований устойчивости миокарда к патологическим воздействиям.

Материал и методы

Исследования проведены на половозрелых крысах-самцах (масса тела 250—300 г) линии Вистар. Было сформировано пять групп (табл. 1): I группа — контроль (К) — интактные животные; II группа — животные после моделирования инфаркта (И); III группа — животные с индуцированным сахарным диабетом (Д); IV группа — постинфарктные животные со стрептозототининдуцированным сахарным диабетом (И + Д); V группа — животные, у которых после индукции сахарного диабета вызывали инфаркт миокарда (Д + И).

Таблица 1

Характеристика экспериментальных групп животных					
Группа	Подгруппа	Число животных	Срок от моделирования		Общая длительность патологии, от начала эксперимента до забоя, нед
			первой патологии до второй, нед	второй патологии до забоя животного, нед	
I — интактные животные	контроль (К)	10	—	—	—
II — инфаркт (И2—И6)	И2	9	2	—	2
	И4	6	4	—	4
	И6	10	6	—	6
III — диабет (Д2—Д6)	Д2	5	2	—	2
	Д4	5	4	—	4
	Д6	12	6	—	6
IV — инфаркт + диабет (И + Д)	И2Д2	6	2	2	4
	И2Д4	5	2	4	6
	И2Д6	5	2	6	8
	И4Д2	7	4	2	6
	И4Д4	7	4	4	8
	И4Д6	5	4	6	10
	И6Д2	5	6	2	8
	И6Д4	5	6	4	10
	И6Д6	14	6	6	12
V — диабет + инфаркт (Д + И)	Д2И2	5	2	2	4
	Д2И4	5	2	4	6

Все патологии рассматривали в динамике их развития. Изучение материала проводили в следующих точках:

1. Животных в группах монопатологий брали в исследование через 2, 4 и 6 нед после моделирования соответствующей патологии (группы II и III).

2. Через 2, 4 и 6 нед после экспериментального инфаркта моделировали сахарный диабет введением стрептозотоцина и исследовали материал через 2, 4 и 6 нед после моделирования диабета. Таким образом, сформировали девять подгрупп IV экспериментальной группы (см. табл. 1).

3. Аналогичным образом формировали подгруппы V экспериментальной группы, в которых диабет предшествует инфаркту. По причине высокой смертности животных в этой экспериментальной модели образовано только две подгруппы животных (см. табл. 1).

Для моделирования инфаркта животным под эфирным наркозом осуществляли перевязку левой передней нисходящей коронарной артерии, как описано ранее [10].

Развитие постинфарктных изменений верифицировали морфологически, гипертрофию миокарда определяли по соотношению массы сердца к массе тела и массы левого желудочка к массе сердца, как описано ранее [8, 10].

Сахарный диабет 1-го типа индуцировали однократным введением стрептозотоцина (Sigma, США) в дозе 60 мг/кг массы тела внутривенно, разведенного 0,01 моль/л цитратным буфером (рН 4,5) [5]. Верификацию осуществляли по увеличению концентрации глюкозы в крови крыс в 3—4,5 раза, снижению массы тела, развитию полиурии и полидипсии [8].

Подробное описание постинфарктных и диабетических изменений во всех рассматриваемых группах приведено в ранее проведенном исследовании [8].

МХ из клеток сердечной мышцы животных получали стандартным методом дифференциального центрифугирования в сахарозной среде, содержащей сахарозу концентрацией 250 ммоль, ЭДТА (10 ммоль), НЕРЕС (10 ммоль), рН 7,4 [6]. Для исследования МХ суспендировали и хранили в растворе сахарозы (250 ммоль), НЕРЕС (10 ммоль), рН 7,4.

Скорость поглощения кислорода МХ определяли полярографически с помощью электрода Кларка. Измерение проводили в среде (рН 7,4), содержащей сахарозу (300 ммоль), КСl (10 ммоль), KH_2PO_4

(5 ммоль), MgCl_2 (1,2 ммоль), ЭДТА (1 ммоль), сукцинат (5 ммоль), ротенон (2 мкмоль), НЕРЕС (5 ммоль). Добавки: арахидоновая (АК) и пальмитиновая кислота (ПК) — концентрацией по 20 мкмоль; бромфенацил-бромид (БФБ) — 25 мкмоль.

Содержание свободных жирных кислот в сыворотке крови (СЖК_{сыв}) и суспензии митохондрий (СЖК_{МХ}) определяли фотоколориметрически, ферментативным методом по конечной точке. Принцип метода: СЖК и коэнзим А (КоА) взаимодействуют в присутствии ацил-коэнзим-А-синтетазы с образованием ацилированного КоА, который окисляется под действием ацил-КоА-оксидазы с выделением пероксида водорода. В присутствии пероксидазы пероксид водорода реагирует с соединением Гриндера с образованием окрашенного продукта. Интенсивность красного окрашивания, при 546 нм, прямо пропорциональна концентрации СЖК в образце. В работе использовали коммерческий набор для определения СЖК фирмы DiaSys Diagnostic Systems (Германия).

В исследовании применяли реактивы фирм MP Biomedicals, Sigma и ICN (США) и DiaSys Diagnostic Systems (Германия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Значения исследуемых показателей представлены в виде среднего арифметического значения M и ошибки среднего m . Закон распределения исследуемых параметров не согласуется с нормальным законом распределения (критерий Шапиро—Уилки, $p > 0,05$). Статистическую значимость различий величин исследуемых параметров между сравниваемыми группами оценивали с помощью непараметрического рангового U -критерия Манна—Уитни, внутри групп — критерия Вилкоксона для зависимых переменных.

Результаты и обсуждение

В представленном исследовании скорость поглощения кислорода при окислении сукцината МХ животных экспериментальных групп была в 3 раза и более выше данного показателя у интактных крыс (табл. 2). Увеличение скорости свободного дыхания сопровождается изменением содержания СЖК в сыворотке крови и митохондриях сердца (табл. 2). Установлено, что увеличение этих показателей в рассматриваемых группах зависит от длительности патологии. Об-

ращает на себя внимание тот факт, что в группах с сочетанием патологий процесс изменений в величинах изучаемых параметров замедлен в 1,5—2 раза. То есть изменения, которые наблюдаются во II или III группах в 6 нед, при сочетании инфаркта и диабета (IV группа) развиваются лишь к 8—12-й нед (табл. 2).

Высокая скорость потребления кислорода при окислении субстрата не сопровождается соответствующим увеличением фосфорилирующего дыхания, т.е. во всех экспериментальных группах, как показано ранее, наблюдается разобщение окисления и фосфорилирования [8, 9, 14]. Некоторые исследователи связывают подобное разобщение окисления и фосфорилирования в МХ различных органов с протонофорным действием насыщенных и ненасыщенных СЖК [11, 16, 19]. В нашем исследовании также наблюдалось увеличение скорости потребления кислорода МХ сердца интактных крыс (I группа) при добавлении в среду инкубации как пальмитиновой, так и арахидоновой кислоты (табл. 2). Выбор именно этих ЖК обусловлен несколькими причинами. Во-первых, хорошо известно, что они являются компонентами мембранных

фосфолипидов. Во-вторых, имеются многочисленные свидетельства того, что причиной аккумуляции триглицеридов в клетках и окислительного повреждения МХ является увеличение содержания в околоклеточном пространстве пальмитиновой кислоты — основного субстрата β-окисления в клетке [12]. В-третьих, арахидоновая кислота, высвобождаемая из фосфолипидов при участии фосфолипазы A₂, является предшественником в синтезе повреждающих мембрану окислипинов, а также играет важную роль в регуляции лиганд-рецепторных взаимодействий, активности ионных каналов и регуляторных ферментов [15].

Полученные результаты, свидетельствующие об усилении свободного дыхания МХ интактных животных в присутствии СЖК, хорошо согласуются с литературными и собственными данными [4, 11, 19]. В проведенных ранее исследованиях показано стимулирующее влияние пальмитиновой и арахидоновой ЖК на дыхание изолированных кардиомиоцитов крысы в диапазоне концентраций 15—300 мкмоль, при этом скорость потребления кислорода прямо пропорционально возрастала при увеличении концентрации добавленной ЖК [4].

Таблица 2

Изменения скорости поглощения кислорода митохондриями и концентрации свободных жирных кислот в сыворотке крови и митохондриях сердца в динамике развития патологий

Группа	Подгруппа	V _{сукц}	+АК	+ПК	+БФБ	СЖК _{МХ} , нмоль/мг белка	СЖК _{сыв} , ммоль/л
I	К	26,5 ± 1,9	45,2 ± 3,8 [#]	48,8 ± 2,9 [#]	24,9 ± 3,8	56,0 ± 4,7	0,33 ± 0,10
II	И2	76,0 ± 1,9*	40,8 ± 0,5 [#]	38,6 ± 4,7 [#]	32,4 ± 4,4 [#]	58,7 ± 5,8	0,38 ± 0,08
	И4	78,3 ± 6,2*	43,0 ± 3,5 [#]	42,6 ± 1,7 [#]	41,6 ± 3,8 ^{*,#}	63,7 ± 4,7*	0,49 ± 0,01*
	И6	126,0 ± 3,4*	73,4 ± 2,6 ^{*,#}	64,0 ± 2,4 ^{*,#}	67,3 ± 4,1*	67,5 ± 5,5*	0,64 ± 0,04*
III	Д2	92,3 ± 5,8	84,8 ± 5,4*	88,4 ± 6,5*	83,4 ± 6,2*	50,2 ± 6,4	0,46 ± 0,02*
	Д4	135,0 ± 1,9*	140,0 ± 3,8*	129,0 ± 2,9*	118,0 ± 6,7 ^{*,#}	59,8 ± 4,7	0,51 ± 0,13*
	Д6	156,0 ± 5,4	149,0 ± 5,9*	153,0 ± 7,2*	118,0 ± 9,4 ^{*,#}	66,1 ± 7,1*	0,55 ± 0,11*
IV	И2Д2	65,4 ± 1,5*	27,9 ± 1,7 ^{*,#}	32,1 ± 1,5 ^{*,#}	45,1 ± 3,4 ^{*,#}	45,4 ± 6,0	0,31 ± 0,05
	И2Д4	138,0 ± 3,4*	75,3 ± 2,6 ^{*,#}	85,7 ± 4,3 ^{*,#}	70,5 ± 6,0 ^{*,#}	74,1 ± 9,1*	0,47 ± 0,11*
	И2Д6	158,0 ± 14,1*	98,5 ± 4,1 ^{*,#}	103,0 ± 6,2 ^{*,#}	98,7 ± 7,8 ^{*,#}	83,4 ± 6,0*	0,49 ± 0,06*
	И4Д2	78,6 ± 5,2*	48,9 ± 4,4 [#]	53,4 ± 9,1 [#]	53,8 ± 3,5 [#]	79,9 ± 8,7*	0,43 ± 0,16*
	И4Д4	91,0 ± 3,4*	60,7 ± 8,7 ^{*,#}	65,7 ± 9,3 ^{*,#}	56,6 ± 5,4 [#]	87,1 ± 8,4*	0,54 ± 0,07*
	И4Д6	110,0 ± 4,1*	101,0 ± 7,9*	105,0 ± 12,2*	59,3 ± 5,7 [#]	118,0 ± 10,0	0,55 ± 0,06*
	И6Д2	87,3 ± 4,4*	72,4 ± 2,9*	80,3 ± 3,4*	65,3 ± 4,4 [#]	47,7 ± 5,1	0,32 ± 0,03
	И6Д4	135,0 ± 9,4*	125,0 ± 7,6*	121,0 ± 6,7*	71,4 ± 5,2 [#]	58,9 ± 5,8	0,33 ± 0,08
	И6Д6	167,0 ± 8,2*	129,0 ± 9,8*	132,0 ± 7,8*	117,5 ± 7,2 [#]	73,0 ± 9,1*	0,52 ± 0,06*
V	Д2И2	79,9 ± 1,7*	62,2 ± 5,4 ^{*,#}	62,6 ± 9,1 ^{*,#}	60,3 ± 3,4 ^{*,#}	81,4 ± 12,3*	0,35 ± 0,07
	Д2И4	117,0 ± 7,7*	68,0 ± 8,4 ^{*,#}	69,3 ± 7,1 ^{*,#}	67,7 ± 6,2 ^{*,#}	116,0 ± 12,3*	0,47 ± 0,07*

Примечание. V_{сукц} — дыхание МХ при окислении сукцината; +АК, +ПК, +БФБ — дыхание МХ при добавлении в среду инкубации арахидоновой кислоты, пальмитиновой кислоты или бромфенацилбромида соответственно; СЖК_{МХ} и СЖК_{сыв} — концентрация СЖК в МХ сердца и сыворотке крови крыс соответственно; * — различия в столбце статистически значимы (p < 0,05) при сравнении с соответствующим

показателем в I группе; # — различия по дыханию МХ в каждой группе статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с показателем $V_{\text{судд}}$ в этой группе.

Однако в ходе предварительных исследований по изучению влияния ЖК на дыхание МХ сердца животных II—V экспериментальных групп была обнаружена реакция, противоположная ожидаемой: при внесении в среду инкубации СЖК происходило резкое подавление дыхания МХ вплоть до полной остановки при увеличении концентрации СЖК. Именно поэтому была выбрана концентрация СЖК 20 мкмоль, оказывающая стимулирующее влияние на дыхание МХ интактных кардиомиоцитов, но при этом минимально ингибирующее — на дыхание МХ экспериментальных животных (см. табл. 2).

Степень снижения скорости потребления кислорода при добавлении СЖК в используемых концентрациях не во всех экспериментальных группах выражена одинаково (см. табл. 2). Так, в случае монопатологий значительное подавление дыхания МХ наблюдалось во II группе, тогда как в III группе ингибирующее влияние СЖК было статистически не значимо. В сочетанных экспериментальных группах ингибирование дыхания МХ при добавлении СЖК было наиболее выражено на относительно ранних сроках развития сочетанной патологии. В этой связи важно отметить, что, согласно ранее проведенным исследованиям, степень разобщения окислительного фосфорилирования примерно одинакова во всех рассматриваемых экспериментальных группах [9] и не коррелирует с изменением в содержании СЖК в МХ и сыворотке крови (см. табл. 2).

Таким образом, на основании полученных результатов можно предположить, что увеличение скорости потребления кислорода при развитии рассматриваемых патологий обусловлено не только протонофорным действием СЖК, а какими-то иными процессами с их участием. В частности, это может быть следствием накопления метаболитов ЖК и ингибирования ими мембраносвязанных и внутримитохондриальных ферментов [16, 20].

В наших ранних исследованиях была установлена взаимосвязь между активностью эндогенных фосфолипаз, накоплением СЖК и нарушением энергетического обмена в МХ сердца при ишемическом поражении миокарда: в частности, показано снижение скорости свободного окисления при ингибировании фосфолипазы A_2 бромфенацилбромидом (БФБ) у крыс

с постинфарктным кардиосклерозом до уровня интактных животных [7, 9, 14]. При этом у интактных животных активирование фосфолипазы меллитинном или добавление СЖК значительно увеличивало скорость потребления кислорода кардиомиоцитами [7]. Возникло предположение, что СЖК исполняют роль модуляторов активности эндогенных фосфолипаз и этот процесс направлен на поддержание структуры мембраны.

При добавлении в среду инкубации МХ интактных животных БФБ не оказывал влияния на дыхание МХ этой группы (см. табл. 2). Однако в экспериментальных группах добавление БФБ приводило к подавлению дыхания МХ практически во всех группах (см. табл. 2). Выраженную реакцию на БФБ можно рассматривать как свидетельство сохраненной лабильности митохондриальной фосфолипазы A_2 [13] и косвенным образом — большей устойчивости мембран МХ к повреждению на ранних стадиях развития патологического процесса, когда происходит активное включение и использование компенсаторных механизмов. Отсутствие такой реакции на поздних стадиях патологического процесса, вероятно, следует рассматривать как подтверждение его необратимости.

Сравнительный анализ изменения интенсивности свободного окисления в ответ на добавление СЖК и БФБ при рассматриваемых патологиях показал, что в большинстве случаев снижение дыхания МХ при ингибировании фосфолипазы A_2 сопоставимо с таковым в присутствии СЖК (см. табл. 2). Накопление СЖК помимо прочего, возможно, сдерживает активность фосфолипазы A_2 , что препятствует критическому изменению состава мембран, подвижности мембранных структур и способствует сохранению метаболизма кардиомиоцитов на ранних стадиях развития ишемического повреждения миокарда. Возможно, что данное торможение активности фосфолипазы A_2 СЖК и (или) продуктами их метаболизма [3, 15, 16] осуществляется по известному механизму отрицательной обратной связи, когда избыток субстрата приводит к утрате чувствительности воспринимающих его структур. Снижение активности фосфолипазы A_2 может быть обусловлено ионофорным действием СЖК [18] и накоплением внутримитохондриального кальция. При ишемии миокарда кальций по-разному влияет на фо-

софлипазу A_2 : раннее увеличение Ca^{2+} стимулирует ее, а высокая концентрация этого иона — ингибирует [15]. Известно несколько возможных путей регуляции активности внутриклеточных фосфолипаз A_2 , при этом общий механизм регуляции сложен и до конца не изучен [3].

При сравнении изменений рассматриваемых показателей по дыханию МХ в группах сочетанной патологии и при отдельных патологиях в динамике их развития обращает на себя внимание тот факт, что при любых вариантах сочетанной патологии эти изменения менее выражены, чем в случае диабета (см. табл. 2). Сочетание инфаркта и диабета также приводит к замедлению нарастания патологических проявлений, особенно на ранних стадиях, относительно групп с инфарктом (см. табл. 2). Следует отметить, что, судя по совокупности изменений показателей дыхания (см. табл. 2) и ранее рассмотренных морфометрических параметров [9], именно при сочетании инфаркта и диабета наблюдается бóльшая устойчивость животных к патологическим воздействиям в сравнении с отдельными патологиями, и это, по-видимому, является классическим примером проявления перекрестной адаптации. Возможно, острая гипоксия миокарда вследствие коронароокклюзии запускает в сердце мощную и генерализованную реакцию адаптации, в то время как постепенное нарастание метаболических изменений в кардиомиоцитах при развитии диабета приводит к хорошо известной в физиологии реакции аккомодации, т.е. отсутствию реакции на медленно нарастающий по силе раздражитель. Подтверждением этого предположения является сравнение полученных показателей в группах с сочетанной патологией. Так, при общей длительности сочетанной патологии 4 нед показатели в группе И2Д2 лучше, чем И2П2; при общей длительности 6 нед — лучше в И4Д2, чем Д2И4; при общей длительности 8 нед показатели в группе И4Д4 лучше, чем И2Д6 (см. табл. 2).

Данные о том, что при сочетании ишемического и диабетического повреждений миокарда наблюдается сдерживание развития нарушений на уровне энергетического метаболизма, хорошо согласуются с сохранением других показателей функциональной активности миокарда крыс, убедительно показанным рядом исследователей на подобных экспериментальных моделях [2, 5, 13, 17].

Таким образом, на основании собственных и литературных данных можно уверенно утверждать, что процессы адаптации при развитии ишемического и диабетического повреждения миокарда тесно связаны с регуляторным влиянием СЖК на метаболизм кардиомиоцитов. Наибольшая устойчивость по всем рассматриваемым параметрам (см. табл. 2 [8]) наблюдалась в подгруппе животных И4Д2-6, т.е. в условиях уже имеющегося ремоделирования [10], на фоне которого патологическое воздействие диабета менее выражено. В тех случаях, когда после инфаркта проходило 6 нед (животные подгруппы И6Д2-6), сочетание с диабетом уже не усиливало компенсаторных реакций. На ранних сроках постинфарктных изменений (И2Д2-6) компенсаторные процессы, по-видимому, не успевают развернуться в полную мощь. Соответственно, реакция миокарда обусловлена разными стадиями адаптации кардиомиоцитов к патологическому воздействию. Исходя из этого, можно предположить, что отличие влияния СЖК на дыхание МХ животных в группах моно- и сочетанной патологии обусловлено именно этим. Многообразие компенсаторно-приспособительных механизмов при рассматриваемых патологиях сердца с участием ЖК как на уровне целой клетки, так и в МХ рассмотрены в обзоре ведущих специалистов в этой области [16].

Заключение

Подводя итоги проведенного исследования, хотелось бы обратить внимание на следующие моменты:

— в динамике развития моделируемых патологий, как каждой в отдельности, так и при их сочетании, наблюдается нарастание метаболических нарушений кардиомиоцитов и содержания СЖК в МХ сердца и сыворотке крови;

— метаболические изменения достаточно быстро проявляются на ранних стадиях монопатологий, а при сочетанной патологии эти изменения развиваются более медленно по сравнению с монопатологиями, особенно в сравнении с диабетом;

— при сочетании патологий предшествование диабета инфаркту приводит к ухудшению всех рассматриваемых показателей по сравнению с моделью, в которой инфаркт предшествует диабету;

— внесение СЖК в среду инкубации снижает скорость потребления кислорода МХ при рассматриваемых патологиях;

— ингибирование фосфолипазы А₂ БФБ приводит к подавлению дыхания МХ, подобно тому, что наблюдается при добавлении СЖК.

Полученные результаты позволяют сделать предположение, что на ранних стадиях развития ишемического и диабетического поражения миокарда увеличение содержания СЖК запускает комплекс компенсаторно-защитных механизмов с их участием, и в данном случае реализуется как минимум один из них — ингибирование фосфолипазы А₂ СЖК и (или) продуктами их метаболизма.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и инновациям в рамках Федеральной целевой научно-технической программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007—2012 годы» (государственный контракт № 02.527.11.0007 от 30 апреля 2009 г.).

Литература

1. Александров А.А. Диабетическое сердце: схватка за митохондрии // *Consilium medicum*. 2003. Т. 5, № 9. С. 509—513.
2. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Цапко Л.П. и др. Особенности инотропных реакций миокарда крыс на экстрасистолические воздействия при сочетанном развитии постинфарктного кардиосклероза и сахарного диабета // *Вестн. аритмологии*. 2009. № 55. С. 56—59.
3. Брагина Н.А., Чупин В.В., Булгаков А.Г., Шальнов А.Н. Липидные ингибиторы фосфолипазы А₂ // *Биоорганическая химия*. 1999. Т. 25, № 2. С. 83—96.
4. Брустовецкий Н.Н., Егорова М.В., Гришина Е.В. и др. Механизм активации дыхания изолированных кардиомиоцитов крысы свободными жирными кислотами. Роль ионов Na⁺ // *Биологические мембраны*. 1991. Т. 8, № 8. С. 824—829.
5. Дубилей Т.А., Бадова Т.А., Мигован С.А., Рушкевич Ю.Е. Влияние ишемии (реперфузии) на функцию изолированного сердца у крыс разного возраста со стрептозототиновым сахарным диабетом // *Проблемы старения и долголетия*. 2007. Т. 16, № 1. С. 11—21.
6. Егорова М.В., Афанасьев С.А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: современные методические приемы // *Сиб. мед. журн.* 2011. Т. 26, № 1. С. 22—28.
7. Егорова М.В., Афанасьев С.А., Попов С.В. Роль фосфолипазы А₂ в активации дыхания изолированных кардиомиоцитов при постинфарктном кардиосклерозе // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2008. Т. 146. № 12. С. 631—633.
8. Егорова М.В., Афанасьев С.А., Попов С.В. Состояние митохондрий и гипертрофия сердца при развитии стрептозототиноиндуцированного диабета на фоне экспериментального инфаркта // *Сиб. мед. журн.* 2011. Т. 26, № 10. С. 122—128.
9. Егорова М.В., Афанасьев С.А., Попов С.В., Карнов Р.С. Проявление адаптивно-приспособительных изменений при сочетанном развитии постинфарктного ремоделирования сердца и сахарного диабета // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2010. Т. 150, № 8. С. 132—135.
10. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Фалалеева Л.П., Шахов В.П. Инотропная реакция миокарда крыс с постинфарктным кардиосклерозом на экстрасистолические воздействия // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2005. № 6. С. 613—616.
11. Мохова Е.Н., Хайлова Л.С. Участие анионных переносчиков внутренней мембраны митохондрий в разобщающем действии жирных кислот // *Биохимия*. 2005. Т. 70, № 2. С. 197—202.
12. Терешина Е.В. Роль жирных кислот в развитии возрастного окислительного стресса. Гипотеза // *Успехи геронтологии*. 2007. Т. 20, № 1. С. 59—65.
13. Chen H., Shen W.L., Wang X.H. Paradoxically enhanced heart tolerance to ischaemia in type 1 diabetes and role of increased osmolarity // *Clin. Exper. Pharm. Physiol.* 2006. V. 10. P. 910—916.
14. Egorova M.V., Afanasiev S.A., Kondratyeva D.S. et al. Possible mechanism of increasing resistance of the myocardium during combination of post infarction remodeling and diabetes mellitus // *Natural Science*. 2011. V. 3, № 4. P. 295—300.
15. Grynberg A. The role of lipids in the metabolism of the heart muscle // *Medicography*. 1999. V. 21, № 2. С. 29—35.
16. Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D.L. et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease // *Physiol. Rev.* 2010. V. 90. P. 207—258.
17. Nawata T., Takahashi N., Opie T. Cardioprotection by streptozotocin-induced diabetes and insulin against ischemia/reperfusion injury in rats // *J. Cardiovas. Pharm.* 2002. V. 40, № 4. P. 491—500.
18. Sharpe M.A., Cooper C.E., Wrigglesworth J.M. Transport of K⁺ and cations across phospholipid membranes by nonesterified fatty acids // *J. Membr. Biol.* 1994. V. 141. P. 21—28.
19. Schönfeld P. Does the function of adenine nucleotide translocase in fatty acid uncoupling depend on the type of mitochondria? // *FEBS Letters*. 1990. V. 244. № 2. P. 246—248.
20. Ventura-Clapier R., Garnier A., Veksler V. Energy metabolism in heart failure // *J. Physiol.* 2003. V. 555, № 1. P. 1—13.

Поступила в редакцию 29.08.2011 г.

Утверждена к печати 05.03.2012 г.

Егорова М.В., Афанасьев С.А. Регуляторная роль СЖК в поддержании мембранного гомеостаза митохондрий сердца...

Сведения об авторах

М.В. Егорова — канд. биол. наук, доцент кафедры нормальной физиологии СибГМУ (г. Томск).

С.А. Афанасьев — д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

Для корреспонденции

Егорова Маргарита Владимировна, тел.: 8-903-951-8088; e-mail: mwegorova@yandex.ru