

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-313

**КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ НЕОНАТАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ
НЕОПИАТНОГО АНАЛОГА ЛЕЙ-ЭНКЕФАЛИНА В МИОКАРДЕ ИНФАНТИЛЬНЫХ
САМОК БЕЛЫХ КРЫС С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ВНУТРИУТРОБНЫМ ПЕРИОДОМ,
ПОДВЕРГНУТЫХ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ**

**CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF NEONATAL ADMINISTRATION OF NON-OPiate ANALOGUE
OF LEU-ENKEPHALIN IN MYOCARDIUM OF PREMATURE ALBINO RAT FEMALES
WITH AN ADVERSE INTRAUTERINE PERIOD, EXPOSED TO ACUTE HYPOXIA**

И. А. Гусев

Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

I. A. Gusev

The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

✉ gusilia99@mail.ru

Аннотация

Изучена реакция кардиомиоцитов и мастоцитов сердца инфантильных самок белых крыс на острую гипоксию (46-е сутки жизни), подвергнутых внутриутробной гипоксии (15–19 сутки гестации) и неонатальному введению неопиатного аналога лей-энкеφαлина (пептид НАЛЭ, Phe-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg, 100 мкг/кг). Долгосрочный кардиопротективный эффект НАЛЭ в миокарде с неблагоприятным внутриутробным периодом после острой гипоксии частично зависит от системы NOS-NO.

Abstract

The reaction of cardiomyocytes and heart mastocytes of premature albino rat females, exposed to intrauterine hypoxia (15–19 gestation days) and neonatal administration of non-opiate analogue of leu-enkephalin (NALE peptide, Phe-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg, 100 µg/kg), to acute hypoxia (46th day of postnatal life) was studied. The long-term cardioprotective effect of NALE in the myocardium with an adverse intrauterine period partially depends on NOS-NO system.

Введение

Внутриутробная гипоксия (ВУГ) — осложнение 10 % всех беременностей и причина перинатальных потерь в 40 % случаев [1]. Высокая чувствительность кардиомиоцитов (КМЦ) к уровню оксигенации определяет повышенную уязвимость миокарда к ВУГ [2]. ВУГ индуцирует кардиальную патологию новорожденных, а также формирует чувствительный к ишемии фенотип КМЦ благодаря эпигенетической активности [3]. Миокард животных, подвергнутых ВУГ, демонстрирует негативные изменения реакции КМЦ и тучных клеток (ТК) сердца на острую постнатальную гипоксию [4].

Аналог лей-энкеφαлина — пептид НАЛЭ (Phe-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg) корректирует ранние [5] и отдаленные кардиальные последствия ВУГ [6]. Неонатальное введение НАЛЭ повышает устойчивость КМЦ к острой гипоксии во взрослом возрасте [7]. Вместе с тем эффекты НАЛЭ на постгипоксическую реакцию миокарда с анамнезом ВУГ недостаточно изучены.

Цель исследования — анализ реакции миокарда инфантильных самок белых крыс, подвергнутых ВУГ и неонатальному введению неопиатного аналога лей-энкеφαлина, на острую гипоксию.

Материалы и методы

Потомство самок белых крыс Wistar, подвергнутых гипобарическому воздействию (15–19 день гестации, $pO_2 = 55$ мм рт. ст., экспозиция 4 часа), получало со 2-х по 6-е сутки жизни внутрибрюшинное введение пептида НАЛЭ в дозе 100 мкг/кг, а также введение НАЛЭ в сочетании с блокатором NO-синтазы L-NAME (50 мг/кг), после чего подвергалось однократному гипоксическому воздействию на 46-е сутки жизни и выводилось из эксперимента. Животные контрольной группы и группы сравнения получали эквивалентное количество 0,9 % NaCl.

Нуклеолярный аппарат КМЦ оценивали при световой микроскопии (увеличение 10×100) при подсчете количества ядрышек в миокарде левого и правого желудочков в срезах, окрашенных по методу AgNOR. Количество ТК сердца анализировали при окраске срезов сердца по Шубичу.

Результаты

В группе «ВУГ + ОГ» выявлено достоверное снижение среднего количества ядрышек в миокарде обоих желудочков сердца за счет значимого уменьшения доли КМЦ с 4 ядрышками; отмечено достоверное снижение общего количества ТК в эпикарде правого желудочка. Неонатальное введение пептида НАЛЭ значимо увеличивало среднее количество ядрышек по сравнению с группой «ВУГ + ОГ» в левом желудочке и долю КМЦ с 4 ядрышками — в правом желудочке. Число ТК при введении НАЛЭ достоверно от контроля не отличалось. Блокада NO-синтазы нивелировала часть эффектов НАЛЭ — среднее количество ядрышек и число 4-ядрышковых КМЦ достоверно уменьшались по сравнению с контролем. Вместе с тем в группе «ВУГ + НАЛЭ + L-NAME + ОГ» не выявлено статистически значимых отличий количества ТК от контроля, аналогично группе «ВУГ + НАЛЭ + ОГ».

Таким образом, неонатальное введение пептида НАЛЭ повышает устойчивость миокарда с неблагоприятным внутриутробным периодом к постнатальной гипоксии. Эффекты пептида частично определяются взаимодействием с системой оксида азота (NOS-NO).

Литература

1. Радзинский В. Е., Костин И. Н., Лаврова Н. Ю. Интранатальные факторы риска и неонатальные исходы // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 7. С. 73–75.
2. Giussani D. A., Davidge S. T. Developmental programming of cardiovascular disease by prenatal hypoxia // J. Dev. Orig. Health. Dis. 2013. Vol. 4. P. 328–337.
3. Patterson A. J., Zhang L. Hypoxia and Fetal Cardiac Development // Curr. Mol. Med. 2010. Vol. 10. P. 653–666.
4. Ланшакова А. В., Гусев И. А., Сазонова Е. Н. Особенности реакции на острую гипоксию миокарда белых крыс с неблагоприятным антенатальным периодом // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы VII Дальневосточного медицинского молодежного форума, Хабаровск, 02–14 октября 2023 года. Хабаровск: Дальневосточный государственный медицинский университет, 2023. С. 274–277.
5. Sazonova E. N., Lebedko O. A., Tsymbalist N. A., Gusev I. A., Samarina E. Yu. The role of amino acid arginine and nitric oxide system in implementing cardioprotective effect of non-opioid analogue of leu-enkephalin in newborn albino rats after intrauterine hypoxia // Russian Open Medical Journal. 2020. Vol. 9(4). P. 404.
6. Гусев И. А., Малофей Ю. Б., Сазонова Е. Н. Влияние неонатального введения неопиатных аналогов лей-энкефалина на отдаленные кардиальные последствия внутриутробной гипоксии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2024. Т. 177(5). С. 568–574.
7. Сазонова Е. Н., Гусев И. А., Малофей Ю. Б., Ланшакова А. В., Вдовенко С. В. Влияние неонатального введения неопиатных аналогов лей-энкефалина на показатели тканевого гомеостаза сердца белых крыс препубертатного возраста, подвергнутых гипоксии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2022. Т. 173 (2). С. 158–163.