

Федоров Даниил Александрович

аспирант

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет»

Фролова Милена Юрьевна

канд. биол. наук, доцент

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет»

ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России

Красовская Ирина Евгеньевна

канд. биол. наук, доцент, доцент

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет»

Кулева Надежда Владимировна

д-р биол. наук, доцент, профессор

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет»

г. Санкт-Петербург

DOI 10.31483/r-105499

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИРОВАНИЯ HIF1 ТОПОТЕКАНОМ И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА БИОМАРКЕРЫ СЕРДЕЧНОЙ И СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ПРИ ТЯЖЁЛОЙ ГИПОКСИИ

Аннотация: гомеостаз кислорода в организме млекопитающих является необходимым условием их существования. В работе использована модель тяжёлой гипобарической гипоксии (ТГ) – трёхчасовой сеанс пребывания крыс при 180 мм. рт. ст. (5% O₂) и предпринята попытка оценить возможность ее применения для мышечной ткани посредством определения в плазме крови биомаркеров повреждения сердечной (тропонин I и креатинкиназа MB) и скелетных (миоглобин и суммарная креатинкиназа). Для оценки влияния HIF1 ис-

пользовали ингибитор трансляции HIF1 – топотекан, который в смеси ДМСО – 0,09% NaCl вводили внутривенно (5 мг/кг веса) за 10 мин до гипоксии. Для посткондиционирования (ПостК) применяли умеренную гипобарическую гипоксию (Ветровой, 2018). Показано достоверное превышение уровня сердечного биомаркера тропонина I в плазме крови крыс, подвергнутых ТГ, что свидетельствовало о повреждении миокарда после ТГ. Содержание в крови неспецифического мышечного биомаркера миоглобина достоверно не изменялось после ТГ. Однако при использовании ингибитора HIF1 топотекана перед ТГ количество миоглобина в плазме крови крыс через сутки после сеанса ТГ было достоверно меньше, чем в отсутствие ингибитора. Таким образом, можно полагать, что ингибирование транскрипционного фактора HIF1 во время ТГ уменьшает повреждение скелетных мышц. Между значениями исследуемых биомаркеров были выявлены следующие корреляции: КФК МВ – КФК + 0,85 (***) , КФК МВ – миоглобин +0,52 (*), миоглобин – КФК +0,59 (**). Так как увеличение миоглобина в крови имеет важное прогностическое значение для предсказания повреждения почек и результата лечения при тяжелой травме, то можно предложить топотекан в качестве средства для уменьшения повреждения травмированных мышц.

Ключевые слова: травма, повреждение сердечной мышцы, повреждение скелетных мышц, биомаркеры, тяжелая гипоксия, миоглобин, тропонин I, топотекан, гипоксия-индуцируемый фактор-1 HIF1, миокард, посткондиционирование.

Материалы и методы. Гомеостаз кислорода в организме млекопитающих является необходимым условием их существования. Гипобарическая гипоксия (уменьшение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе) -это очень тяжелое испытание, особенно для нервной системы. Для исследования биохимических механизмов адаптации мозга к гипоксии О.В.Ветровой [1] использовал модель тяжелой гипобарической гипоксии (ТГ) – трёхчасовой сеанс пребывания крыс-самцов при 180 мм. рт. ст. (5% O₂). В настоящей работе была предпринята по-

пытка оценить возможность применения этой модели для мышечной ткани крыс с помощью биомаркеров повреждения сердечной (тропонин I и креатинкиназа MB) и скелетных (миоглобин и суммарная креатинкиназа) плазмы крови. Эксперименты с животными проводились в Лаборатории регуляции функций нейронов мозга Института физиологии им. И.П.Павлова РАН О. В. Ветровым, любезно предоставившим нам плазму крови крыс для определения содержания биомаркеров. Плазму крови замораживали при -80 градусов Цельсия до момента определения значений биомаркеров с помощью приборов: анализатора иммунохемилюминисценции DXI фирмы «Beckman Coulter» (миоглобин, тропонин I) и биохимического анализатора DXC Unicell фирмы «Beckman Coulter» (общий белок, а также ферментативная активность креатинкиназы). Для оценки влияния HIF-1 использовали ингибитор трансляции HIF-1 – топотекан, который в смеси ДМСО – 0,09% NaCl вводили внутривенно (5 мг/кг веса) за 10 мин до гипоксии. Для посткондиционирования (ПостК) применяли умеренную гипобарическую гипоксию [1].

Результаты и обсуждение. В [2] и [3] было показано достоверное превышение уровня сердечного биомаркера тропонина I в плазме крови крыс, подвергнутых ТГ, что свидетельствовало о повреждении миокарда после ТГ. Результаты выхода в кровь неспецифического мышечного биомаркера миоглобина не обнаружили достоверно значимых изменений после ТГ. Однако при использовании ингибитора HIF-1α топотекана перед ТГ оказалось, что количество миоглобина в плазме крови крыс через сутки после сеанса ТГ было достоверно меньше, чем в отсутствие ингибитора [2], [3]. Таким образом, можно полагать, что блокирование транскрипционного фактора HIF-1 во время ТГ уменьшает повреждение скелетных мышц. При трехкратном ПостК животных после ТГ в сравнениях с контрольными животными, которым не вводили топотекан, не были выявлены достоверные изменения исследуемых биомаркеров. Однако при введении топотекана снижался разброс значений биомаркеров, в том числе и у животных, не подвергавшихся гипоксическому воздействию. Так, у животных подвергавшихся трехкратному ПостК после ТГ миоглобин повышался со сред-

него значения 690 нг/мл до среднего значения 972 нг/мл, что было не достоверно из-за большого разброса у контрольных животных не подвергавшимся гипоксическим воздействиям и малого количества крыс в группах (лишь 4 крысы в опытной группе и 6 в контрольной, в которой в качестве инъекционного контроля использовали смесь ДМСО : 0,09% NaCl). Следует сказать также, что крысы линии Wistar обладают достаточно большим генетическим разнообразием. Однако, если сравнить опытную с группой крыс, которые также не подвергались гипоксическим воздействиям, но которым вводили топотекан в смеси ДМСО – 0,09% NaCl, разность средних концентраций общего миоглобина в пересчёте на грамм общего белка (мкг/г) была уже достоверна с надёжностью $p > 0,99$, несмотря на то, что в этой группе, содержащей тоже всего 6 животных, среднее значение концентрации миоглобина было практически таким же (677 нг/мл), но был меньше разброс. Аналогичную картину снижения разброса значений наблюдали и при анализе ферментативной активности общей фракции креатинфосфокиназы (КФК) и сердечной креатинфосфокиназы (КФК мв), но не было замечено у тропонина I.

Между значениями исследуемых биомаркеров были выявлены следующие корреляции: КФК мв – КФК + 0,85 (***) , КФК мв – Миоглобин +0,52 (*), миоглобин – КФК +0,59 (**), КФК мв – общий белок – 0,53 (*). Остальные попарные корреляции не достоверно отличались от нуля.

Так как количества миоглобина в крови больных с тяжелой травмой имеет важное прогностическое значение для предсказания повреждения почек [4], то можно предположить, что введение топотекана может являться средством для уменьшения этого повреждения.

Список литературы

1. Ветровой О.В. Роль HIF1-зависимой регуляции пентозофосфатного пути в обеспечении реакций мозга на гипоксию: дис. ... канд. биол. наук / О.В. Ветровой. – СПб.: СПбГУ, 2018.

2. Федоров Д.А. Эффекты тяжелой гипобарической гипоксии и ингибирования индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 на маркеры повреждения сер-

дечной и скелетных мышц крыс / Д.А. Федоров, М.Ю. Фролова, И.Е. Красовская, Н.В. Кулева // Биофизика. – 2019. –Т. 64. №5. – С. 999–1002. – DOI: 10.1134/S0006302919050235. – EDN: WIYTQO

3. Fedorov D.A. The Effects of Severe Hypobaric Hypoxia and Inhibition of Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) on Biomarkers of Cardiac and Skeletal Muscle Injury in Rats / D.A. Fedorov, M.Y. Frolova, I.E. Krasovskaya, N.V. Kuleva // Biophysics. – 2019. – Vol. 64. №5. – P. 808–811. – DOI: 10.1134/S000635091905004X. – EDN: ISWSCY

4. Tarazona V., Figueiredo S., Hamada S. et al. 2021. Admission serum myoglobin and the development of acute kidney injury after major trauma. Ann. Intensive Care 11, 140. – <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00924-3>