

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

УДК [616.127-005.8:616.12-008.46]:[577.175.852+577.112.8]-092.9

ЛИТВИНОВИЧ
Сергей Николаевич

**РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И АКТИВНОСТИ РЕЦЕПТОРОВ
К АНГИОТЕНЗИНУ II 1 ТИПА В ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА
CCN₁ В МИОКАРДЕ ПРИ ПОСТИНФАРКТНОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

по специальностям 14.01.05 – кардиология

14.03.03 – патологическая физиология

Гродно 2013

Работа выполнена в УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Ёрш Иван Романович**,
кандидат медицинских наук,
доцент 1-й кафедры внутренних болезней УО
«Гродненский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Лис Михаил Александрович**,
доктор медицинских наук, профессор
кафедры пропедевтики внутренних болезней
УО «Гродненский государственный медицинский университет»



Висмонт Франтишек Иванович,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент НАН Беларуси,
заведующий кафедрой патологической
физиологии УО «Белорусский
государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: ГУО «Белорусская медицинская академия
последипломного образования»

Защита состоится 25 июня 2013 года в 11⁰⁰ часов на заседании Совета по защите диссертаций К 03.17.02 при УО «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: 230009, г.Гродно, ул.Горького, 80.

Тел. ученого секретаря: (0152) 74 54 57. E-mail: science@grsmu.by

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «24» мая 2013 года.

Учёный секретарь совета
по защите диссертаций К 03.17.02
канд. мед. наук, доцент

М.А.Добродей



0000074794

ВВЕДЕНИЕ

1 стоит перед проблемой неуклонного роста сердечно-
кой наиболее распространённой её формы, как хрониче-
лость (ХСН). Актуальность проблемы ХСН для здраво-
охранения в мире и в Республике Беларусь, в частности, обусловлена широкой рас-
пространённостью данной тяжёлой патологии, большими финансовыми затратами
на её лечение и значительными экономическими потерями, по причине ранней ин-
валидизацией и высокого уровня смертности. Учитывая медицинскую и социальную
значимость проблемы, одной из важнейших задач современной кардиологии и ме-
дицины является выяснение механизмов регуляции и поддержания сердечной дея-
тельности, её насосной функции в условиях развития ХСН, и особенно у пациентов
с постинфарктной сердечной недостаточностью. К настоящему времени известно
немало фактов, свидетельствующих о значимости белка CCN_1 для функциональной
активности многих клеток в норме и при патологии, особенно в ангиогенезе, в фор-
мировании коллатералей в тканях с недостаточным кровообращением [Xie D. et al.,
2001; Schwarz D.A. et al., 2002]. Однако до настоящего времени остается не выяс-
ненной роль белка CCN_1 и механизмов его регуляции в деятельности сердца – одном
из органов с самой высокой экспрессией гена белка CCN_1 [Kireeva M.L. et al., 1997].
Рядом исследователей убедительно раскрыта значимость ренин-ангиотензиновой
системы, активности рецепторов к ангиотензину II (АТ-II) I типа и интерлейкина-6
(ИЛ-6) в структурно-функциональных изменениях сердечной мышцы при ХСН и в
патогенезе постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца [Маколкин
В.И. и соавт., 2003; Тепляко А.Т. и соавт., 2004]. В то же время данные о роли ре-
цепторов к АТ-II I типа и ИЛ-6 в экспрессии белка CCN_1 в миокарде при постин-
фарктной сердечной недостаточности до настоящего времени отсутствуют.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами. Диссертация выполнена в рамках НИР, проводимой 1-й кафедрой внутренних болезней ГрГМУ по теме: «Разработать новый способ профилактики инфаркта миокарда» (2006-2008 гг., № государственной регистрации 20064263). Данная работа также являлась частью научного исследования, выполненного в рамках гранта Министерства Науки и Высшей школы Республики Польша № 401 103 31/2289 при поддержке гранта фонда «Касса имени Йозефа Миановского».

Направление исследования соответствовало перечню приоритетных направ-
лений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь
на 2006-2010 годы, а именно, пункту 4 «Разработка новых лечебных, диагностиче-
ских, профилактических и реабилитационных технологий, приборов и изделий ме-
дицинского назначения, лекарственных и иммунобиологических препаратов, кле-

точных и молекулярно-биологических технологий», подпункту 4.2 «новые технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, онкологических и других социально значимых заболеваний».

Цель и задачи исследования

Целью настоящего исследования явилось выяснение роли интерлейкина-6 и активности рецепторов к ангиотензину II I типа в экспрессии белка CCN_1 в миокарде левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности в эксперименте.

Для реализации указанной цели были определены следующие задачи:

1. Исследовать экспрессию белка CCN_1 , активность его гена и характер апоптоза кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца в условиях постинфарктной сердечной недостаточности у животных в эксперименте.

2. Изучить особенности изменений экспрессии белка CCN_1 , активности его гена и апоптоза кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у животных, лишённых гена ИЛ-6.

3. Выяснить особенности изменений экспрессии белка CCN_1 , активности его гена и апоптоза кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью в условиях депрессии рецепторов к АТ-II I типа.

4. Определить массу левого желудочка сердца, показатель отношения его массы к длине большеберцовой кости и характер формирования соединительной ткани в неповреждённой части миокарда левого желудочка сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью.

5. Выяснить особенности изменений массы левого желудочка сердца, показателя отношения его массы к длине большеберцовой кости и формирования соединительной ткани в неповреждённой части миокарда левого желудочка сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью в условиях как депрессии рецепторов к АТ-II I типа, так и отсутствия у них гена ИЛ-6.

6. Исследовать сократительную способность миокарда левого желудочка сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью в условиях как отсутствия у них гена ИЛ-6, так и депрессии рецепторов к АТ-II I типа, дать ей сравнительную оценку.

Объект исследования – чёрные 8-недельные лабораторные мыши-самцы, у которых была выполнена операция перевязки передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии; изолированные из их организма левый желудочек сердца и большеберцовая кость.

Предмет исследования – экспрессия белка CCN_1 и активность его гена, апоптоз кардиомиоцитов, сократительная способность миокарда левого желудочка сердца и содержание в нём соединительной ткани, активность рецепторов к АТ-II I типа, ИЛ-6.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. В патогенезе постинфарктной сердечной недостаточности, в механизмах снижения сократительной способности миокарда левого желудочка сердца у животных при данной патологии важная роль принадлежит повышению в нём экспрессии белка CCN_1 и активности рецепторов к АТ-II 1 типа. Депрессия рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартаном у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью приводит к снижению экспрессии белка CCN_1 в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца в 2,7 раза ($p < 0,005$) и повышению на 26,3% ($p < 0,05$) его сократительной способности.

2. В механизмах ускорения апоптоза кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью важное значение имеет повышение активности рецепторов к АТ-II 1 типа. Депрессия рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартаном у таких животных уменьшает выраженность апоптотических процессов в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца, приводит к снижению в нём на 47,9% ($p < 0,05$) отношения количества апоптотических ядер к ядрам кардиомиоцитов.

3. Отсутствие гена ИЛ-6 у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью не сказывается на сократительной способности неповреждённой части миокарда левого желудочка сердца, размере площади и процентном содержании соединительной ткани, апоптозе кардиомиоцитов, экспрессии белка CCN_1 и активности его гена в ней, а также массе левого желудочка сердца и показателе отношения его массы к длине большеберцовой кости.

4. Депрессия рецепторов АТ-II 1 типа телмисартаном не отражается на активности гена белка CCN_1 , размере площади и процентном содержании соединительной ткани в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца, а также на изменении массы левого желудочка сердца и отношении его массы к длине большеберцовой кости у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью.

Личный вклад соискателя. Автор принимал непосредственное участие в работе по всем разделам диссертации, включая организацию и проведение экспериментов, физиологических, морфологических и биохимических исследований, статистическую обработку полученных данных, анализ и обобщение результатов. Основная экспериментальная часть работы выполнена на базе лаборатории кафедры патологической физиологии Медицинского университета г. Белостока (Республика Польша).

Апробация результатов исследования. Основные результаты исследований, включенные в диссертацию, представлялись в виде докладов и обсуждены на Республиканских научно-практических конференциях «Фармакотерапия в кардиологии: достижения и перспективы» (п. Озёрный, 16-17 сентября 2010 г.) и «Научные стремления-2010» (г. Минск, 1-3 ноября 2010 г.), II Евразийском конгрессе кардиологов и VI Национальном съезде кардиологов Республики Беларусь (г. Минск, 20-21 октября 2011 г.).

Опубликованность результатов диссертации. По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ. Из них 9 статей в научных журналах, входящих в перечень ВАК Республики Беларусь (общим объёмом 2,73 авторских листа), 5 статей в сборниках материалов республиканских научно-практических конференций, 4 тезиса в международном научно-практическом журнале). Без соавторства опубликованы 4 печатные работы объёмом 1,21 авторских листа. Объём всех опубликованных материалов по теме диссертации составляет 3,94 авторских листа. Имеется 2 рационализаторских предложения, 2 акта внедрения в учебный процесс БГМУ, ГрГМУ, 4 акта внедрения в практическое здравоохранение Республики Беларусь.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 103 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 8 глав с изложением результатов экспериментальных исследований, анализа и обобщения результатов, заключения, списка использованных источников, приложения. Работа иллюстрирована 39 рисунками и 2 таблицами. Список литературы включает 218 источников (36 на русском и 182 на иностранном языках).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Экспериментальные исследования выполнены на 60 чёрных 8-недельных лабораторных мышах-самцах, которые были разделены на следующие группы: 1 группа – 12 мышей, которым выполнена операция без перевязки передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии (КОНТРОЛЬ C57BL6/J); 2 группа – 9 животных, которым произведено оперативное вмешательство с перевязкой передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии (ИМ C57BL6/J); 3 группа – 10 мышей, лишённых гена ИЛ-6, которым была выполнена операция без перевязки передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6-/-^{TMKorf}); 4 группа – 14 животных, у которых отсутствовал ген ИЛ-6, и которым была произведена перевязка передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{TMKorf}); 5 группа – 15 мышей с произведённой перевязкой передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии, в течение последующих 8 недель получавшие антагонист рецептора АТ-II 1 типа – телмисартан в дозе 1мг/кг (ИМ C57BL6/J+TEL).

Для определения экспрессии белка CCN₁ в неповрежденной части миокарда левого желудочка (ЛЖ) сердца применялся метод Вестерн Блоттинга [Hongbao M., 2006], а для оценки в нем активности гена белка CCN₁ и натрийуретического пептида использовался метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени [Hilfiker A. et al., 2002]. Сократительная способность миокарда ЛЖ сердца оценивалась эхокардиографическим методом [Sturmann J., 2007]. Размер площади и процентное содержание соединительной ткани в неповрежденной части миокарда ЛЖ

сердца определяли на гистологических срезах с помощью микроскопа Olympus BX 41 в поляризованном свете. О выраженности апоптотических процессов в миокарде ЛЖ сердца судили по отношению количества апоптотических ядер к ядрам кардиомиоцитов и к площади среза миокарда, используя для этого TUNEL метод [Negoescu A. et al., 1998]. Для определения массы ЛЖ сердца и её отношения к длине большеберцовой кости использовали морфометрический подход. Проводилось генотипирование, которое позволяло выявить наличие или отсутствие у животных гена ИЛ-6 [Zhenshan W. et al., 2006]. Для статистической обработки результатов исследования была создана база данных в программе Microsoft Office Excel 2010. Информация обрабатывалась непараметрическими методами с использованием пакета прикладной программы STATISTICA 8.0. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (между 25 и 75 процентилями). Для оценки значимости различий количественных параметров между двумя независимыми выборками применен критерий Манна-Уитни. Уровень $p < 0,05$ принимался за статистически значимый.

Основные результаты исследований и их обсуждение

В опытах на мышах на первом этапе исследования была отработана модель постинфарктной сердечной недостаточности путём перевязки передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии. Для установления нарушения сократительной способности ЛЖ сердца проводилось эхокардиографическое исследование. Определяли показатель соотношения между конечной систолической и конечной диастолической площадью ЛЖ сердца. При сравнении опытных групп животных (ИМ C57BL6/J), (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}) с контрольной группой (C57BL6/J) и (C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}) выявлено снижение изучаемого показателя в 3,1 ($p < 0,0005$), 2,4 ($p < 0,0005$) и 2,7 раза ($p < 0,0005$), соответственно, что свидетельствовало о наличии сердечной недостаточности у животных опытных групп. Установлено, что сократительная способность ЛЖ сердца у животных опытной группы (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ) по сравнению с аналогичной опытной группой животных (ИМ C57BL6/J), но не получавших телмисартан, возросла на 26,3% ($p < 0,05$). Достоверных различий в показателе сократительной способности ЛЖ сердца между группами (ИМ C57BL6/J) и (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}) не установлено. Непосредственно перед выведением животных из эксперимента им было выполнено ультразвуковое исследование сердца. Статистически значимых различий в площади рубцовой ткани на участке инфаркта миокарда между группами опытных животных (ИМ C57BL6/J), (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}) не выявлено. После истечения 8 недель от момента перевязки передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии у мышей имело место нарушение кровообращения переднебоковой, задней стенок и верхушки левого желудочка сердца, что подтверждено макроскопическим и микроскопическим методами исследования. При сравнении активности гена натрийуретического пептида в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца опытных

животных (ИМ C57BL6/J), (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{ТМКорф}) с контрольными (C57BL6/J), (C57BL6 IL-6-/-^{ТМКорф}) выявлено повышение его активности в 8,2 ($p < 0,0005$), 7,9 ($p < 0,0005$) и 13,2 раза ($p < 0,0005$), соответственно, что позволяет верифицировать наличие у животных постинфарктной сердечной недостаточности.

Особенности экспрессии белка CCN₁ в миокарде левого желудочка сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа

Выявлено, что максимальное увеличение экспрессии белка CCN₁ в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца имеет место в группе опытных животных с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J). В данной группе животных экспрессия белка CCN₁ составила 2,21 [1,47-3,1] у.е. Так, по сравнению с контрольной группой животных (C57BL6/J), где показатель экспрессии белка CCN₁ был 0,75 [0,54-1,55] у.е., исследуемый показатель в вышеназванной опытной группе возрос в 2,9 раза ($p < 0,005$). В группе опытных животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, которые в течение 8 недель получали телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), экспрессия белка CCN₁ составила 0,81 [0,77-0,98] у.е. При сравнении вышеназванной группы с аналогичной опытной группой животных, не получавших данный препарат (ИМ C57BL6/J), отмечалось снижение экспрессии белка CCN₁ в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в 2,7 раза ($p < 0,005$). Более того, экспрессия белка CCN₁ в опытной группе животных (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ) достигла значения, аналогичного в контрольной (КОНТРОЛЬ C57BL6/J) группе животных. Таким образом, результаты выполненных исследований свидетельствуют о том, что развитие постинфарктной сердечной недостаточности у животных в условиях депрессии рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартаном (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ) сопровождается снижением в 2,7 раза ($p < 0,005$) экспрессии белка CCN₁ в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца.

Характер экспрессии белка CCN₁ в миокарде левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у животных, лишённых гена интерлейкина-6

В группе опытных животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, у которых отсутствовал ген ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{ТМКорф}), экспрессия белка CCN₁ в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца составила 1,21 [0,7-1,78] у.е и статистически значимо не отличалась от такового показателя в контрольной группе животных (C57BL6 IL-6-/-^{ТМКорф}) с аналогичным генотипом – 1,27 [0,85-2,56] у.е. Выявлена тенденция к наличию статистически не значимого ($p = 0,073$) снижения экспрессии белка CCN₁ в группе животных, лишённых гена ИЛ-6 и с развившейся постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{ТМКорф}) по сравнению с данным показателем в аналогичной группе опытных животных с наличием гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6/J), где экспрессия белка CCN₁ в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца составила 2,21 [1,47-3,1] у.е. Следовательно, полученные данные свидетельствуют об отсутствии достоверно значимых различий в экспрессии белка CCN₁ в

миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца у животных вышеназванных групп.

Активность гена белка CCN_1 в миокарде левого желудочка сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа

В контрольной группе животных (C57BL6/J) активность гена белка CCN_1 в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца составила 0,61 [0,47-1,36] у.е. и статистически значимо ($p=0,48$) не отличалась от такового показателя в опытной группе животных с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J) с аналогичным генотипом – 0,55 [0,37-1,31] у.е. В группе животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, которые в течение 8 недель получали телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), имело место статистически не значимое ($p=0,067$) снижение активности гена белка CCN_1 в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца по сравнению с аналогичной группой животных, не получавших данный препарат (ИМ C57BL6/J), а также ($p=0,42$) по сравнению с контрольной группой (C57BL6/J). В опытной группе животных (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ) показатель активности гена белка CCN_1 в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца составил 0,47 [0,4-1,29] у.е. Таким образом, результаты исследования активности гена белка CCN_1 в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, которые в течение 8 недель получали телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), свидетельствуют о том, что депрессия рецепторов АТ-II 1 типа не приводит у таких животных к достоверно значимому снижению активности гена белка CCN_1 в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца.

Активность гена белка CCN_1 в миокарде левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у животных, лишённых гена интерлейкина-6

В группе мышей, лишённых гена ИЛ-6 и с развившейся постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}) активность гена белка CCN_1 в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца составила 0,53 [0,45-1,08] у.е., а в контрольной группе животных (C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}) с аналогичным генотипом – 0,42 [0,34-0,61] у.е. В то же время у мышей с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J) показатель активности гена белка CCN_1 в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца имел значение 0,55 [0,37-1,31] у.е. В группе опытных животных, лишённых гена ИЛ-6 и развившейся постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}), имела место тенденция к статистически не значимому ($p=0,15$) повышению активности гена белка CCN_1 в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца при сравнении с контрольной группой животных, у которых отсутствовал ген ИЛ-6 (C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}). При сравнении опытных групп животных с развившейся постинфарктной сердечной недостаточностью как с отсутствием гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}), так и при его наличии (ИМ C57BL6/J) значимых различий в показателе активности гена белка CCN_1 в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца не выявлено. Поскольку активность гена белка CCN_1 в

опытной группе животных, лишённых гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}), составила 0,53 [0,45-1,08] у.е., а в группе (ИМ C57BL6/J) опытных животных – 0,55 [0,37-1,31] у.е., то полученные данные дают основание заключить, что отсутствие гена ИЛ-6 не сказывается на активности гена белка CCN₁ в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью.

Исследование массы левого желудочка сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа

В опытной группе мышей с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J) масса ЛЖ сердца составила 0,139 [0,125-0,144] грамма. Близкие данные получены в группе животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, которые в течение 8 недель получали телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ). Масса ЛЖ у таких мышей достигала 0,143 [0,125-0,16] грамма. В контрольной группе у животных (C57BL6/J) масса ЛЖ имела значение 0,103 [0,083-0,114] грамма. Таким образом, масса ЛЖ сердца у мышей с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J) увеличилась на 34,9% ($p < 0,005$), у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, в течение 8 недель получавших телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), на 38,8% ($p < 0,005$) по сравнению с контрольной группой животных (КОНТРОЛЬ C57BL6/J). При сравнении опытной группы животных с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J) с аналогичной группой животных, которые в течение 8 недель получали телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), не выявлено достоверных различий в массе ЛЖ сердца. Таким образом, результаты выполненного исследования свидетельствуют о том, что у мышей с постинфарктной сердечной недостаточностью угнетение рецепторов АТ-II 1 типа телмисартаном не сказывается на изменении массы ЛЖ сердца.

Исследование массы левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у животных, лишённых гена интерлейкина-6

В контрольной группе животных, лишённых гена ИЛ-6 (C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}), масса ЛЖ сердца составила 0,092 [0,09-0,098] грамма. У мышей, лишённых гена ИЛ-6 и с развившейся постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}), масса ЛЖ сердца достигала 0,143 [0,133-0,153] грамма. В опытной группе животных с наличием гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6/J) масса ЛЖ сердца составила 0,139 [0,125-0,144] грамма. Масса ЛЖ сердца у животных, лишённых гена ИЛ-6, после развившейся сердечной недостаточности (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}) увеличилась на 55,4% ($p < 0,00005$) по сравнению с группой контроля (C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}). Однако при сравнении опытной группы животных с наличием гена ИЛ-6 и развившейся постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J) с опытной группой животных, у которых отсутствовал ген ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}), достоверных различий в массе ЛЖ сердца не выявлено. Следовательно, отсутствие гена ИЛ-6 не оказывает влияния на изменение массы ЛЖ сердца у мышей при постинфарктной сердечной недостаточности.

Изучение отношения массы левого желудочка сердца к длине большеберцовой кости у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа

Как известно, длина большеберцовой кости свидетельствует о возрасте животного. В связи с этим нами изучалось отношение массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости в исследуемых группах животных. В опытной группе мышей с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ С57BL6/J) показатель отношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости составил 0,0077 [0,0071-0,008] г/мм. Аналогичные данные получены в опытной группе животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, которые в течение 8 недель получали телмисартан (ИМ С57BL6/J+ТЕЛ): показатель отношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости имел значение 0,0077 [0,0069-0,0086] г/мм. В контрольной группе животных (С57BL6/J) показатель отношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости составил 0,0056 [0,0047-0,0063] г/мм. Показатель отношения массы левого желудочка сердца к длине большеберцовой кости в обеих опытных группах животных с постинфарктной сердечной недостаточностью как получавших телмисартан (ИМ С57BL6/J+ТЕЛ), так и не получавших (ИМ С57BL6/J) данный препарат, повысился по сравнению с таковым показателем в контрольной группе (С57BL6/J) на 37,5% ($p < 0,05$). При сравнении группы животных с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ С57BL6/J) с аналогичной группой животных, которые в течение 8 недель получали телмисартан (ИМ С57BL6/J+ТЕЛ), не выявлено достоверных различий в показателе отношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости. Это даёт основание говорить о том, что угнетение рецепторов АТ-II 1 типа телмисартаном не сказывается на показателе отношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости у мышей с исследуемой патологией.

Изучение отношения массы левого желудочка сердца к длине большеберцовой кости при постинфарктной сердечной недостаточности у животных, лишённых гена интерлейкина-6

У мышей, лишённых гена ИЛ-6 (КОНТРОЛЬ С57BL6 IL-6^{-/-}™Корф), показатель отношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости составил 0,0051 [0,0049-0,0055] г/мм. В опытной группе животных с постинфарктной сердечной недостаточностью и лишённых гена ИЛ-6 (ИМ С57BL6 IL-6^{-/-}™Корф) данный показатель имел значение 0,0079 [0,0073-0,0083] г/мм. В аналогичной группе животных с наличием гена ИЛ-6 (ИМ С57BL6/J) показатель отношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости составил 0,0077 [0,0071-0,008] г/мм. У мышей, у которых отсутствовал ген ИЛ-6, после развившейся сердечной недостаточности (ИМ С57BL6 IL-6^{-/-}™Корф) исследуемый показатель повысился на 54,9% ($p < 0,00005$) по сравнению с группой контроля (С57BL6 IL-6^{-/-}™Корф). Поскольку достоверных различий в показателе отношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости между опытными группами животных с постинфарктной сердечной недостаточностью как с наличием (ИМ С57BL6/J), так и с отсутствием гена ИЛ-6 (ИМ С57BL6 IL-6^{-/-}™Корф) не

выявлено, есть основание полагать, что наличие гена ИЛ-6 в организме не имеет значения в механизмах изменения изучаемого показателя у мышей с постинфарктной сердечной недостаточностью.

Исследование площади соединительной ткани в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа

В контрольной группе мышей (C57BL6/J) площадь соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца составила 1104,06 [671,04-1208,77] мкм². В опытной группе животных с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J) площадь соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца имела значение 934,10 [833,29-1199,05] мкм². У животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, которые в течение 8 недель получали телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), площадь соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца составила 877,72 [565,99-982,67] мкм². Выявлена тенденция к наличию статистически не значимого уменьшения площади соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца как у опытных животных с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J) ($p=1,0$), так и у опытных животных в условиях действия в организме телмисартана (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ) ($p=0,11$) по сравнению с группой контроля (C57BL6/J). При сравнении группы животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, которые в течение 8 недель получали телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), с аналогичной группой животных, не получавших данный препарат (ИМ C57BL6/J), достоверных изменений изучаемого показателя не выявлено. Следовательно, есть основания заключить, что угнетение рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартаном не сказывается на изменении площади соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца у мышей с исследуемой патологией.

Исследование площади соединительной ткани в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у животных, лишённых гена интерлейкина-6

У мышей, лишённых гена ИЛ-6 (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6^{-/-}™Kopf), площадь соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца составила 1099,61 [975,02-1201,82] мкм². В группе животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, у которых отсутствовал ген ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6^{-/-}™Kopf), площадь соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца имела значение 899,44 [595,42-1542,44] мкм², а у мышей с наличием гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6/J) – 934,10 [833,29-1199,05] мкм². Выявлена тенденция к наличию статистически не значимого уменьшения ($p=0,63$) площади соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца у животных, лишённых гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6^{-/-}™Kopf), по сравнению с контрольной группой (C57BL6 IL-6^{-/-}™Kopf). Не выявлено достоверных различий в изменении площади соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца у животных с наличием гена ИЛ-6 и

развившейся постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J) по сравнению с аналогичной опытной группой животных, лишённых гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}). Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что отсутствие гена ИЛ-6 у мышей с постинфарктной сердечной недостаточностью не сказывается у них на площади соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца.

Изучение содержания соединительной ткани в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа

В контрольной группе мышей (C57BL6/J) процентное содержание соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца составило 0,288 [0,175-0,316]%, а в группе животных с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J) – 0,244 [0,217-0,313]%. У животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, которые в течение 8 недель получали телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), данный показатель составил 0,229 [0,148-0,257]%. Выявлена тенденция к наличию статистически не значимого снижения процентного содержания соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца как у животных после развившейся сердечной недостаточности (ИМ C57BL6/J) ($p=1,0$), так и у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, которые в течение 8 недель получали телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ) ($p=0,11$), по отношению к животным контрольной группы (C57BL6/J). При сравнении группы мышей с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J) с аналогичной группой животных, которые в течение 8 недель получали телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), не выявлено достоверных изменений данного показателя. Следовательно, полученные данные свидетельствуют о том, что действие телмисартана в организме мышей не сказывается на процентном содержании соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца у животных с исследуемой патологией.

Изучение содержания соединительной ткани в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у животных, лишённых гена интерлейкина-6

У животных, лишённых гена ИЛ-6 (КОНТРОЛЬ C57BL6IL-6-/-^{TMKopf}), процентное содержание соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца имело значение 0,287 [0,255-0,314]%. В опытной группе животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, у которых отсутствовал ген ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}), значение данного показателя составило 0,235 [0,155-0,403]%, а в аналогичной группе животных с наличием гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6/J) – 0,244 [0,217-0,313]%. У мышей, лишённых гена ИЛ-6, после развившейся сердечной недостаточности (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}) изучаемый показатель имел тенденцию к статистически не значимому снижению ($p=0,63$) по сравнению с группой контроля (C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}). Поскольку различий в изучаемом показателе между животными с развившейся постинфарктной сердечной недостаточностью как с наличием

(ИМ C57BL6/J), так и с отсутствием гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}), не выявлено, есть основание заключить, что отсутствие гена ИЛ-6 не сказывается на процентном содержании соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца у мышей с постинфарктной сердечной недостаточностью.

Изучение отношения количества апоптозных ядер кардиомиоцитов к площади среза миокарда неповреждённой части левого желудочка сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа

В группе мышей с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J) имело место увеличение показателя отношения количества апоптозных ядер к площади среза миокарда неповреждённой части ЛЖ сердца в 8,5 раза ($p < 0,0005$) по сравнению с таковым у животных контрольной группы (C57BL6/J) при исходных его значениях 5,21 [3,01-7,7] у.е. и 0,61 [0,0-1,66] у.е., соответственно. Увеличение данного показателя в 5,3 раза ($p < 0,005$) по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе животных имело место также у мышей с постинфарктной сердечной недостаточностью, которые в течение 8 недель получали телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ). Исходное значение изучаемого показателя в вышеназванной группе животных составило 3,25 [1,09-4,82] у.е. У мышей с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ) телмисартан вызывал снижение, хотя статистически и не значимое ($p = 0,08$), данного показателя по сравнению с аналогичной группой животных, не получавших телмисартан (ИМ C57BL6/J). Следовательно, полученные данные свидетельствуют о том, что угнетение рецепторов к АТ-II I типа телмисартаном не сказывается на изменениях показателя отношения количества апоптозных ядер к площади среза миокарда неповреждённой части ЛЖ сердца у мышей с исследуемой патологией.

Изучение отношения количества апоптозных ядер кардиомиоцитов к площади среза миокарда неповреждённой части левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у животных, лишённых гена интерлейкина-6

У мышей, лишённых гена ИЛ-6 и с развившейся постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}) имело место повышение показателя отношения количества апоптозных ядер к площади среза миокарда неповреждённой части ЛЖ сердца в 3,3 раза ($p < 0,0005$) по сравнению с контрольной группой животных, у которых отсутствовал ген ИЛ-6 (C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}) при исходном его значении 3,38 [2,18-4,85] у.е. и 0,00 [0,00-1,42] у.е., соответственно. В то же время, в данной группе животных (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}) при сравнении ее с аналогичной группой животных с наличием гена ИЛ-6 отмечалось снижение изучаемого показателя, хотя и статистически не значимое ($p = 0,24$). Изучаемый показатель в группе животных с наличием гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6/J) составил 5,21 [3,01-7,7] у.е. Таким образом, есть основание заключить, что отсутствие гена ИЛ-6 не сказывается на показателе отношения количества апоптозных ядер к площади среза миокарда непо-

вреждённой части ЛЖ сердца у мышей с постинфарктной сердечной недостаточностью.

Особенности изменения отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа

В группе мышей с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J) выявлено повышение показателя отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца по сравнению с контрольной группой животных (C57BL6/J) в 10 раз ($p < 0,0005$) при исходном значении исследуемого показателя 0,000171 [0,000102-0,000251] у.е. и 0,000017 [0,0000-0,000043] у.е., соответственно. Несмотря на повышение в 5,2 раза ($p < 0,005$) данного показателя у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, получавших телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), по сравнению с животными контрольной группы (C57BL6/J), изучаемый показатель снизился на 47,9% ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичной группой животных, не принимавших данный препарат (ИМ C57BL6/J). У мышей с постинфарктной сердечной недостаточностью, которые в течение 8 недель получали телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), исходные значения данного показателя составили 0,000089 [0,000033-0,000151] у.е. Следовательно, действие телмисартана в организме животных с постинфарктной сердечной недостаточностью приводит к снижению на 47,9% ($p < 0,05$) показателя отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповрежденной части ЛЖ сердца.

Изучение отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у животных, лишённых гена интерлейкина-6

В опытной группе мышей, лишённых гена ИЛ-6 и с развившейся постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}), выявлено повышение показателя отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в 11,2 раза ($p < 0,0005$) по сравнению с животными контрольной группы (C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}) при исходном значении изучаемого показателя – 0,000112 [0,000071-0,000182] у.е. и 0,0000 [0,0000-0,000035] у.е., соответственно. В то же время у мышей с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J) и наличием гена ИЛ-6 исходные значения данного показателя составили 0,000171 [0,000102-0,000251] у.е. Выявлена тенденция к наличию статистически не значимого снижения ($p = 0,3$) показателя отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца в группе животных, лишённых гена ИЛ-6 и с развившейся постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6 IL-6-/-^{TMKopf}) по сравнению с аналогичной группой животных, у которых имелся ген ИЛ-6 (ИМ C57BL6/J). Таким

образом, есть основание заключить, что отсутствие гена ИЛ-6 не сказывается на изменениях показателя отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца у животных в условиях постинфарктной сердечной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты сформулированы в виде следующих выводов:

1. Развитие постинфарктной сердечной недостаточности у мышей сопровождается структурно-функциональными изменениями в миокарде неповрежденной части левого желудочка сердца, которые проявляются в нем увеличением в 2,9 раза ($p < 0,005$) экспрессии белка CCN_1 , массы миокарда – на 34,9% ($p < 0,005$), показателя отношения его массы к длине большеберцовой кости – на 37,5% ($p < 0,05$), отношения количества апоптозных ядер к площади среза миокарда левого желудочка сердца – в 8,5 раза ($p < 0,0005$) и количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов – в 10 раз ($p < 0,0005$) [1, 4, 5, 6, 11, 18].

2. Активность рецепторов к АТ-II 1 типа у мышей имеет важное значение в экспрессии белка CCN_1 в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности. В условиях действия в организме антагониста рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартана (1 мг/кг) у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью снижается экспрессия белка CCN_1 в миокарде неповрежденной части левого желудочка сердца в 2,7 раза ($p < 0,005$) без изменения в ней активности гена исследуемого белка [1, 4, 5, 6, 7].

3. Отсутствие гена ИЛ-6, как и депрессия рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартаном, у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью не сказываются на изменении массы левого желудочка сердца, показателя отношения его массы к длине большеберцовой кости и на формировании соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца. У животных, лишённых гена ИЛ-6, развитие постинфарктной сердечной недостаточности не сопровождалось характерными изменениями апоптоза кардиомиоцитов, экспрессии белка CCN_1 и активности его гена в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца [1, 5, 6, 7, 9, 11, 16, 17, 18].

4. Активность рецепторов к АТ-II 1 типа у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью имеет важное значение для протекания апоптотических процессов в миокарде левого желудочка сердца. При постинфарктной сердечной недостаточности у животных в условиях депрессии рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартаном имеет место снижение в нем отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов на 47,9% ($p < 0,05$) [3, 5, 10, 12, 15].

5. Снижение активности рецепторов к АТ-II 1 типа, но не отсутствие гена ИЛ-6, у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью играет компенсаторно-приспособительную роль в поддержании сократительной способности миокарда

левого желудочка сердца. Депрессия рецепторов к АГ-II 1 типа телмисартаном у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью приводит к повышению сократительной способности миокарда левого желудочка сердца на 26,3% ($p < 0,05$) [7, 9,13].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Результаты проведённого экспериментального исследования, свидетельствующие о компенсаторно-приспособительной значимости снижения активности рецепторов к АГ-II 1 типа, приводящего к понижению экспрессии белка CCN_1 и повышению сократительной способности миокарда при постинфарктной сердечной недостаточности, имеют важное значение для практической медицины, так как служат научным обоснованием для разработки новых эффективных способов повышения сократительной способности миокарда в терапии сердечно-сосудистой патологии антагонистами рецепторов АГ-II 1 типа.

2. Результаты исследования могут иметь прикладное значение в патоморфологической диагностике. Выявленные сдвиги в процессах апоптоза кардиомиоцитов при постинфарктной сердечной недостаточности (снижение отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов) могут быть использованы в качестве дополнительного критерия, свидетельствующего о тяжести поражения миокарда, нарушении его сократительной способности.

3. Основные результаты исследования и выводы, сделанные на их основе, используются в практической деятельности УЗ «Гродненская областная клиническая больница», УЗ «Гродненское областное патологоанатомическое бюро» и в учебном процессе на кафедре патологической физиологии ГрГМУ и БГМУ, а также могут быть использованы в научно-исследовательской работе и учебном процессе других вузов медицинского и биологического профиля.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА

Статьи в научных журналах

1. Воздействие ангиотензина II и интерлейкина-6 на морфологические и молекулярные показатели кардиомиоцитов при постинфарктной сердечной недостаточности / С.Н. Литвинович [и др.] // Медицинские новости. – 2010. – № 10. – С. 106–112.

2. Литвинович, С.Н. Белок CCN₁ (Cyr61): современные данные о строении и функциях / С.Н. Литвинович // Медицинские новости. – 2009. – № 12. – С. 12–15.

3. Литвинович, С.Н. Влияние ангиотензина II и интерлейкина-6 на апоптоз кардиомиоцитов при постинфарктной сердечной недостаточности / С.Н. Литвинович // Медицинские новости. – 2010. – № 8. – С. 76–79.

4. Литвинович, С.Н. Воздействие ангиотензина II и интерлейкина-6 на экспрессию белка CCN₁ в кардиомиоцитах при постинфарктной сердечной недостаточности / С.Н. Литвинович // Кардиология в Беларуси. – 2010. – № 4. – С. 58–67.

5. Литвинович, С.Н. Воздействие блокатора рецептора АТ₁ на морфологические и молекулярные показатели при постинфарктной сердечной недостаточности / С.Н. Литвинович, И.Р. Ёрш, И.С. Цыдик // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2010. – № 4. – С. 38–41.

6. Литвинович, С.Н. Морфологические и молекулярные показатели кардиомиоцитов у экспериментальных животных при постинфарктной сердечной недостаточности / С.Н. Литвинович, И.Р. Ёрш, А.В. Раков // Ars medica. – 2011. – № 2. – С. 155–162.

7. Литвинович, С.Н. Особенность влияния при постинфарктной сердечной недостаточности ангиотензина II и интерлейкина-6 на экспрессию белка CCN₁ и активность его гена в миокарде левого желудочка сердца в эксперименте / С.Н. Литвинович // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2012. – № 1. – С. 37–42.

8. Литвинович, С.Н. Способ моделирования постинфарктной сердечной недостаточности у мелких лабораторных животных / С.Н. Литвинович, А.В. Раков, И.Р. Ёрш // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2011. – № 2. – С. 23–25.

9. Литвинович, С.Н. Формирование соединительной ткани при постинфарктной сердечной недостаточности в неповреждённой части миокарда у экспериментальных животных / С.Н. Литвинович, И.Р. Ёрш, А.В. Раков // Журн. Гомельс. гос. мед. ун-та. – 2011. – № 4. – С. 101–110.

Статьи в сборниках научных работ

10. Литвинович, С.Н. Апоптоз и сердечная недостаточность / С.Н. Литвинович, И.Р. Ёрш, И.С. Цыдик // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой науч. конф., Гродно, 22 декабря, 2010 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; ред. кол. В.М. Шейбак [и др.]. – Гродно, 2010. – С. 21–24.

11. Литвинович, С.Н. Влияние ангиотензина II и интерлейкина-6 на массу миокарда левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у экспериментальных животных / С.Н. Литвинович, И.С. Цыдик, И.Р. Ёрш // Студен-

ческая медицинская наука XXI века: материалы X Респ. науч.-практ. конф., Витебск, 4-5 ноября 2010 г. / Витеб. гос. мед. ун-т; ред. кол.: В.П. Дейкало, А.П. Солодков, И.В. Самсонова. – Витебск, 2010. – С. 137–138.

12. Литвинович, С.Н. Морфологические и молекулярные показатели при постинфарктной сердечной недостаточности / С.Н. Литвинович, И.С. Цыдик // Научные стремления-2010: материалы Респ. науч.-практ. молодёжной конф. с междунар. участием, Минск, 1-3 ноября 2010 г.: в 2 ч. / Нац. акад. наук Беларуси, Совет молодых ученых НАН Беларуси; редкол.: В. В. Казбанов [и др.].- Минск, 2010. – Ч. 2 – С. 519–522.

13. Литвинович, С.Н. Телмисартан: Новые экспериментальные данные о влиянии на постинфарктную сердечную недостаточность / С.Н. Литвинович, И.Р. Ёрш, А.В. Раков // Актуальные вопросы медикаментозной терапии внутренних заболеваний: материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию 1-й кафедры внутренних болезней. Гродно, 2012 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; ред. кол. В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2012. – С. 135–139.

14. Методика экспериментального инфаркта миокарда и частота осложнений у мелких лабораторных животных (мышей) / С.Н. Литвинович [и др.] // Актуальные проблемы патологической анатомии: материалы Респ. науч.-практ. конф., Гродно, 26 ноября, 2010 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; ред. кол. В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2010. – С. 79–80.

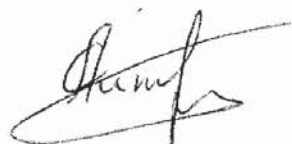
Тезисы докладов

15. Воздействие ангиотензина-II на показатель отношения количества апоптотных ядер к ядрам кардиомиоцитов при постинфарктной сердечной недостаточности у экспериментальных животных / С.Н. Литвинович [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 5. – С. 255.

16. Воздействие ангиотензина-II на формирование соединительной ткани в неповреждённой части миокарда при постинфарктной сердечной недостаточности у экспериментальных животных / С.Н. Литвинович [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 5. – С. 256–257.

17. Воздействие интерлейкина-6 на формирование соединительной ткани в неповреждённой части миокарда при постинфарктной сердечной недостаточности у экспериментальных животных / С.Н. Литвинович [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 5. – С. 254.

18. Kaminski, K. Involvement of IL-6 and angiotensin II in transcriptional and post-transcriptional mechanisms regulating CCN genes expression in heart failure / K. Kaminski, T. Bonda, S. Litvinowich // XV Miedzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Wroclaw 6-8 pazdziernika, 2011 - P.105



РЭЗІЮМЭ

Ліцвіновіч Сяргей Мікалаевіч

Роля інтэрлейкіну-6 і актыўнасці рэцэптараў да ангіятэнзіну II 1 тыпу ў экспрэсіі бялку CCN₁ у міякардзе пры постынфарктнай сардэчнай недастатковасці

Ключавыя словы: міякард, постынфарктная сардэчная недастатковасць, рэцэптары да ангіятэнзіну II 1 тыпу, інтэрлейкін-6, бялок CCN₁.

Мэта даследавання: высветліць у эксперыменце ролю інтэрлейкіну-6 і актыўнасці рэцэптараў да ангіятэнзіну II 1 тыпу ў экспрэсіі бялку CCN₁ у міякардзе пры постынфарктнай сардэчнай недастатковасці.

Метады даследавання: рэхакардыяграфічны, морфаметрычны, імунафлюарасцэнтны, генатыпаванне, Вэстэрн Блотынг, ПЛР.

Выкарыстаная апаратура: апарат Mini Vent Harvard Instruments, ультрагукавы сканер Medical Systems Vivid 7, сістэма дэтэкцыі ABI PRISM 7900HT, мікраскоп Olympus BX 41, транслюмінатар фірмы Bio-Rad.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Упершыню ў вопытах на мышах паказана, што ў патогенезе постынфарктнай сардэчнай недастатковасці, у механізмах зніжэння скарачальнай здольнасці міякарда левага жалудачка сэрца ў эксперыментальных жывёл пры гэтай паталогіі важная роля прыналежыць павышэнню ў кардыяміяцытах экспрэсіі бялку CCN₁ і актыўнасці рэцэптараў да AT-II 1 тыпу. Высветлена, што дэпрэсія рэцэптараў да AT-II 1 тыпу тэлмісартанам у жывёл з постынфарктнай сардэчнай недастатковасцю прыводзіць да зніжэння экспрэсіі бялку CCN₁ у міякардзе непашкоджанай часткі ЛЖ сэрца, суадносін ў ім колькасці апаптозных ядраў да ядраў кардыяміяцытаў і павышэння яго скарачальнай здольнасці. Адсутнасць гена ІЛ-6 у жывёл з постынфарктнай сардэчнай недастатковасцю не адбівасца на скарачальнай здольнасці непашкоджанай часткі міякарда левага жалудачка сэрца, апаптозе кардыяміяцытаў, экспрэсіі бялку CCN₁ і актыўнасці яго гена ў ёй, масе міякарда левага жалудачка сэрца, паказальніку адносін яго масы да даўжыні вялікагалёнкавай косці, а таксама памеры плошчы і працэнтным утрыманні ў ім спалучальнай тканкі.

Атрыманыя новыя даныя з'яўляюцца важнымі для разумення механізмаў падтрымання скарачальнай здольнасці міякарда і фармавання кампенсаторна-прыстасаўленчых рэакцый пры постынфарктнай сардэчнай недастатковасці, а таксама прыносяць істотны ўклад у развіццё ўяўлення пра патогенез хранічнай сардэчнай недастатковасці.

Галіна прымянення: кардыялогія, эксперыментальная медыцына, малекулярная біялогія, паталагічная анатомія, тэарэтычны курс па паталагічнай фізіялогіі ў медыцынскіх ВНУ.

РЕЗЮМЕ

Литвинович Сергей Николаевич

Роль интерлейкина-6 и активности рецепторов к ангиотензину II 1 типа в экспрессии белка CCN_1 в миокарде при постинфарктной сердечной недостаточности

Ключевые слова: миокард, постинфарктная сердечная недостаточность, рецепторы к ангиотензину II 1 типа, интерлейкин-6, белок CCN_1 .

Цель исследования: выяснить в эксперименте роль интерлейкина-6 и активности рецепторов к ангиотензину II 1 типа в экспрессии белка CCN_1 в миокарде при постинфарктной сердечной недостаточности.

Методы исследования: эхокардиографический, морфометрический, иммунофлуоресцентный, генотипирование, Вестерн Блоттинг, ПЦР.

Использованная аппаратура: аппарат Mini Vent Harvard Instruments, ультразвуковой сканер Medical Systems Vivid 7, система детекции ABI PRISM 7900HT, микроскоп Olimpus BX 41, трансиллюминатор фирмы Bio-Rad.

Полученные результаты и их новизна. Впервые в опытах на мышах показано, что в патогенезе постинфарктной сердечной недостаточности, в механизмах снижения сократительной способности миокарда левого желудочка сердца у экспериментальных животных при этой патологии важная роль принадлежит повышению в кардиомиоцитах экспрессии белка CCN_1 и активности рецепторов к АТ-II 1 типа. Установлено, что депрессия рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартаном у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью приводит к снижению экспрессии белка CCN_1 в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца, отношения в нем количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов и повышению его сократительной способности. Отсутствие гена ИЛ-6 у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью не сказывается на сократительной способности неповреждённой части миокарда левого желудочка сердца, апоптозе кардиомиоцитов, экспрессии белка CCN_1 и активности его гена в ней, массе миокарда левого желудочка сердца, показателе отношения его массы к длине большеберцовой кости, а также размере площади и процентном содержании в нем соединительной ткани.

Полученные новые данные важны для понимания механизмов поддержания сократительной способности миокарда и формирования компенсаторно-приспособительных реакций при постинфарктной сердечной недостаточности, а также вносят существенный вклад в развитие представления о патогенезе хронической сердечной недостаточности.

Область применения: кардиология, экспериментальная медицина, молекулярная биология, патологическая анатомия, теоретический курс по патологической физиологии в медицинских вузах.

SUMMARY

Litvinovich Sergei Nikolayevich

Role of interleukin-6 and activity of type 1 angiotensin II receptors in myocardial expression of CCN₁ in postinfarction heart failure

Key words: myocardium, postinfarction heart failure, type 1 angiotensin II receptors, interleukin-6, CCN₁ protein.

Aim of the research: to determine experimentally the role of interleukin-6 and activity of type 1 angiotensin II receptors in myocardial expression of CCN₁ in postinfarction heart failure.

Methods of investigation: echocardiographic, morphometric and immunofluorescence methods; genotyping assay; Western blot; PCR.

Equipment used: Mini Vent Harvard Apparatus; GE Medical Systems Vivid 7 ultrasound machine; the ABI PRISM 7900HT Sequence Detection System, Olympus BX41 Microscope; BioRad UV transilluminator.

Obtained results and their novelty. For the first time in experiments on mice it was demonstrated that increased expression of CCN₁ protein in cardiomyocytes and elevated activity of type 1 angiotensin II receptors play an important role in pathogenesis of postinfarction heart failure and mechanisms of reduced contractility of myocardium of left ventricle in experimental animals. It was determined that depression of type 1 angiotensin II receptors with telmisartan in animals with postinfarction heart failure resulted in reduced expression of CCN₁ and the ratio of the apoptotic nuclei to myocytic nuclei in myocardium of the intact part of the left ventricle increasing its contractility. The lack of interleukin-6 gene in animals with postinfarction heart failure did not affect the contractility of the intact part of the myocardium of the left ventricle, cardiomyocyte apoptosis, expression of CCN₁ protein and activity of its gene in cardiomyocytes of the intact part of the myocardium of the left ventricle, the mass of its myocardium, an indicator of the relation of its weight to the length of the tibial bone, as well as the size of the area and percentage of connective tissue in it.

The obtained new data are important for understanding mechanisms of maintaining myocardial contractility and formation of compensatory and adaptive responses in postinfarction heart failure, and also make an essential contribution to our understanding the pathogenesis of chronic heart failure.

Area of application: cardiology, experimental medicine, molecular biology, pathologic anatomy, theoretical course on pathological physiology in medical schools.