

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ВОДОРОД КАК ФАКТОР СОХРАНЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Данилова Д. А., Дерюгина А. В.

*Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского
Нижний Новгород, Россия*

Введение. В соответствии с данными ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания более 20 лет лидируют по смертности в мире [1]. Наиболее распространённый и прогностически неблагоприятный синдром, встречающийся в этой группе – хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Данный синдром характеризуется нарушением сократительной функции миокарда с последующим снижением тканевой перфузии [2].

Нарушение периферического кровотока ведёт к клеточной дисфункции, включая митохондриальную недостаточность и подавление энергетического метаболизма, причём баланс окислительно-восстановительных процессов в клетках во многом определяется содержанием НАДН и ФАД [3]. В результате метаболические расстройства, прежде всего в миокарде и нервной ткани как наиболее энергозависимых органах, инициируют их морфологические изменения и функциональную декомпенсацию [4].

Актуальной научной задачей остаётся поиск эффективного и безопасного терапевтического подхода, воздействующего на молекулярные механизмы ХСН, лишённого дополнительных осложнений, улучшающего качество жизни пациентов и характеризующегося экономической приемлемостью.

Медицинские газы применяют в терапии благодаря их способности проникать через клеточные мембраны, быстро распределяться в тканях и эффективно модулировать биохимические процессы [5]. Молекулярный водород (H_2) имеет наименьшую молекулярную массу, не полярен и имеет низкую реакционную активность с другими газами, что позволяют ему легко диффундировать через любые биологические барьеры и определяет возможность сочетания с другими терапевтическими средствами. Широко описано селективная антиоксидантная, восстанавливает агрессивные радикалы (OH^- и $ONOO^-$), но не реагирует с АФК, участвующими в нормальных физиологических процессах; противовоспалительная, ингибирует синтез основных провоспалительных цитокинов ($IL-1\beta$, $IL-6$, $IL-8$, ФНО- α); антиапоптотическая, в качестве сигнальной молекулы регулирует генную экспрессию (Nrf2, miRNA-200, синтазы NO и др.) активность [6, 7]. Однако несмотря на высокий потенциал H_2 его роль в регуляции клеточного метаболизма при развитии ХСН пока остаётся недостаточно исследованной. Тесная патогенетическая взаимосвязь между сократительной функцией

миокарда и состоянием микроциркуляции определяет высокую значимость изучения влияния H_2 на поддержание перфузии тканей.

Цель. Оценка амплитудно-частотных характеристик микроциркуляции, окислительного метаболизма и тканевой перфузии при моделировании ХСН и действии H_2 .

Методы исследования. Исследование проводилось в условиях катехоламинового моделирования ХСН на белых крысах самцах сток Вистар ($n=200$). Моделирование ХСН производилось введением высоких доз 1% адреналина (0,3 мг/кг массы тела) 3-кратно с интервалом в 48 часов [8]. Затем крысы были рандомизированно разделены на 3 группы: животные первой группы получали ингаляции с 2% содержанием H_2 по 40 мин/сут в течение 5 суток после последней инъекции, вторая группа получала однократную 40-минутную ингаляцию 2% H_2 на следующие сутки после последней инъекции, животные третьей группы в течение 5 суток на 40 минут помещались в бокс, вентилируемый атмосферным воздухом (группа контроля). Оценка состояния микроциркуляции осуществляли путем регистрации и последующего анализа базовых показателей перфузии тканей (Мпм, σ (СКО) и Kv), а также диапазона осцилляций периферических (Аэ, Ам, Ан) и центральных (Ад, Ас) регуляторных факторов методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) «ЛАЗМА – СТ» (Москва, РФ). Тканевой метаболизм оценивали, определяя уровни концентрации НАДН и ФАД методом лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС) «ЛАЗМА – Д» (Москва, РФ), а также рассчитывая показатель окислительного метаболизма (ПОМ). Исследование проводилось до введения адреналина, а также на 1,3,7 и 14 сутки после последней инъекции. Уровень физиологической нормы определяли у интактных животных.

Результаты и их обсуждение. Оценка микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) группы контроля показала снижение всех базовых показателей перфузии на всех этапах, что свидетельствует о прогрессирующем обеднении тканевого кровотока. В группах, получающих H_2 Мпм на первых этапах исследования сохранялся на уровне интактных, однако только повторные ингаляции позволили сохранить высокий уровень перфузии до 14 суток. Показатели сосудистой модуляции группы с многократными ингаляциями на 14 сутки находились в пределах нормы, и превышали показатели контрольной группы на 41% СКО и 43% Kv, а в группе с однократной ингаляцией H_2 регистрировалось их снижение, однако, они превышали аналогичные показатели контрольной группы.

Амплитудно-частотные характеристики (АЧХ) перфузии отражают активность различных звеньев МЦР в регуляции кровотока. Анализ АЧХ выявил подавление периферических ритмических компонентов ЛДФ – сигнала и увеличение амплитуд сердечного генеза, отражая дисбаланс механизмов активной и пассивной регуляции кровотока.

В группе с повторными ингаляциями H_2 регистрировалось увеличение активных (Аэ, Ан, Ам), и сохранение пассивных механизмов регуляции на уровне интактных значений. Однократное применение H_2 также

способствовало росту амплитуды местных регуляторных факторов, однако к 14 суткам наблюдалось их снижение и фиксировалась статистически значимая разница с показателями группы с многократным применением H_2 (Аэ – на 38,7%, Ан – на 26,4%, Ам – на 34,8%), кроме того, результаты были ниже аналогичных показателей интактной группы на всех этапах исследования.

Диагностика внутриклеточного метаболизма выявила последовательный рост количества коферментов, НАДН на 57% и ФАД на 62% выше интактных показателей, и снижение ПОМ на 47% от физиологической нормы к 14 суткам. Ингаляции H_2 сопровождалась усилением клеточного дыхания. В группах с применением H_2 , значения ФАД и НАДН максимально снижались, а ПОМ увеличивался к 3 суткам, свидетельствуя об усилении энергетического и окислительного метаболизма, однако затем в группе, получающей H_2 повторно наблюдался благоприятный вариант течения процесса и к 14 суткам значения НАДН и ФАД были ниже, а ПОМ выше контрольных показателей, тогда как в группе с однократным применением H_2 наблюдалась тенденция к накоплению коферментов и снижению показателя окислительного метаболизма.

Выводы. Таким образом, восстановление адекватной потребностям тканевой микроциркуляции при повторном действии ингаляций молекулярного водорода способствует сохранению поддержанию энергетического метаболизма на адекватном тканевым потребностям уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов, С. А. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / С. А. Бойцов, М. Г. Бубнова, Ю. А. Васюк // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 29, Вып. 11. – С. 251-349.
2. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / А. С. Галевич, С. Н. Терещенко, Т. М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 251-349. – doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162.
3. Шляхто, Е. В. Классификация сердечной недостаточности: фокус на профилактику / Е. В. Шляхто // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 7-8. – doi: 10.15829/1560-4071-2023-5351.
4. Georgakoudi, I. Label-Free Optical Metabolic Imaging in Cells and Tissues / I. Georgakoudi, K. P. Quinn // Annu Rev Biomed Eng. – 2023. – Vol. 25. – P. 413-443. – doi: 10.1146/annurev-bioeng-071516-044730.
5. High levels of FAD autofluorescence indicate pathology preceding cell death. / E. O. Bryanskaya, A. Y. Vinokurov, A. I. Dolgikh [et al.] // Biochim Biophys Acta Gen Subj. – 2024. – Vol. 1868, № 1. – Art. 130520. – doi: 10.1016/j.bbagen.2023.130520.
6. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals / I. Ohsawa, M. Ishikawa, K. Takahashi [et al.] // Nat Med. – 2007. – Vol. 13, № 6. – P. 688-94. – doi: 10.1038/nm1577.
7. Constitutive hydrogen inhalation prevents vascular remodeling via reduction of oxidative stress / T. Kiyoi, S. Liu, E. Takemasa [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 4. – Art. e0227582. – doi: 10.1371/journal.pone.0227582.
8. Hydrogen, a Novel Therapeutic Molecule, Regulates Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis / Y. Tian, Y. Zhang, Y. Wang [et al.] // Front Physiol. – 2021. – Vol. 12. – Art. 789507. – doi: 10.3389/fphys.2021.789507.