

К МЕХАНИЗМУ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

НИКИФОРОВА Т.Д.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва, Россия

Введение. Результаты анализа структуры смертности от хронического алкоголизма свидетельствуют о том, что основной причиной соматической летальности этой категории больных является алкогольная кардиомиопатия (АКМП) – 51–64% случаев от всех аутопсий. К особенностям течения АКМП следует отнести тот факт, что у пациентов, страдающих данной патологией, крайне высок риск возникновения внезапной сердечной смерти (ВС), которая диагностируется у 30–40% пациентов, страдающих АКМП. Среди всех причин ВС АКМП занимает 2–3 место. Ранее на разработанной в НИИ фармакологии под руководством д.м.н. С.А. Крыжановского трансляционной модели АКМП у крыс было показано, что у животных с АКМП резко снижается электрическая стабильность кардиомиоцитов.

Цель исследования. Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе электрической нестабильности кардиомиоцитов при АКМП.

Материал и методы. Животных рандомизировали на две группы: 1 – контрольные крысы ($n=13$), которые имели свободный доступ к питьевой воде и корму; 2 – алкоголизованные крысы ($n=16$), которые в качестве единственного источника жидкости в течение 24 недель потребляли 10%-й водный раствор этанола. Особенности деполяризации предсердий и желудочков сердца оценивали методом множественной синхронной кардиоэлектротопографии. Экспрессию рецепторов и регуляторных белков в биоптатах тканей миокарда оценивали методом ПЦР в реальном времени. Статистическая обработка t -критерия Стьюдента – для независимых выборок. Результаты представляли в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. В исследованиях с использованием генетических модификаций Ерас1, Ерас2, рианодиновых рецепторов (RyR2) и Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы (CaMKII) было установлено, что в результате β_1 -AR-индуцированного Ерас2-зависимого сигнального каскада активируется CaMKII δ изоформа, необходимая для фосфорилирования сайта S2814 на RyR2, что приводит к усилению аритмогенных выбросов ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула (SR). Эхокардиографические исследования, проведенные через 24 недели алкоголизации, выявили па-

тогномоничные для АКМП изменения геометрии полостей сердца и значимое ($p < 0,001$) снижение инотропной функции сердца. При помощи метода множественной синхронной кардиоэлектротопографии впервые показано, что у всех крыс с АКМП на субэпикарде предсердий через $5,60 \pm 1,81$ мс после возбуждения зоны проекции синусового узла в области лакун легочных вен в левом предсердии формируется дополнительный аномальный очаг ранней деполяризации, отсутствующий в контроле ($p < 0,0001$). В желудочках сердца выявлены многочисленные локальные блокады, задержки распространения волны возбуждения и аномальные очаги ранней деполяризации, отсутствующие в контроле. В биоптатах тканей миокарда, взятых из очагов аномальной деполяризации, выявлено увеличение по сравнению с контролем генов регуляторного белка Ерас1 (преимущественно в левом желудочке – $p < 0,003$), генов регуляторного белка Ерас2 (в левом и правом предсердиях – $p < 0,00001$, в левом желудочке – $p < 0,000001$) и генов регуляторного белка кальмодулина – CaM (преимущественно в левом предсердии – $p < 0,00001$ и левом желудочке – $p < 0,003$). Недавно открытые регуляторные белки Ерас (Exchange protein directly activated by cAMP), присутствующие в миокарде в двух изоформах – Ерас1и Ерас2, так же, как протеинкиназа А, являются эффекторами вторичного мессенджера сигнальной трансдукции β -адренорецепторов (β -AR) – cAMP. Известно, что Ерас1 преимущественно регулирует сигнальные каскады, ответственные за поддержание инотропной функции миокарда, а их гиперэкспрессия лежит в основе патологического ремоделирования сердца. Белки Ерас2 регулируют внутриклеточный обмен ионов Ca^{2+} . Показано, что в условиях гиперэкспрессии Ерас2 в результате избыточной активации Ерас2/PI3K/Akt/NOS1/CaMKII/RyR2 сигнального каскада инициируется патологическая утечка ионов Ca^{2+} из СПР, что является одним из основных пусковых механизмов аритмогенеза, интенсивность которого может быть увеличена посредством активации CaM/CaMKII δ сигнального каскада.

Заключение. Таким образом, можно полагать, что активированные белки Ерас2 и CaM являются триггерами аритмогенеза при АКМП вследствие их патологического синергического влияния на обмен ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах.