

Краткий отчет по выполнению темы государственного задания

Тема: Экспериментальные и клинические исследования по новой методике защиты миокарда от ишемического/реперфузионного повреждения (Экспериментальные разработки).

Исполнители:

Директор Института экспериментальной медицины, д. м. н. М. М. Галагудза
Заведующий НИЛ биопротезирования и кардиопротекции ИЭМ, к. м. н. Д. И. Курапеев
Заведующий НИЛ анестезиологии и реаниматологии Института сердца и сосудов, к. м. н. А. Е. Баутин

Заведующий НИЛ биохимии атеросклероза, д. м. н. В. В. Дорофеев

С. н. с. НИЛ метаболизма миокарда ИЭМ, к. м. н. Д. Л. Сонин

М. н. с. НИЛ биопротезирования и кардиопротекции ИЭМ М. А. Попов

М.н.с. НИЛ анестезиологии и реаниматологии Института сердца и сосудов А.О. Маричев

М. н. с. НИЛ нанотехнологий ИЭМ Ю. В. Дмитриев

М. н. с. НИО экспериментальной физиологии и фармакологии ИЭМ, к. м. н.

С. М. Минасян

Аспирант И.С. Усков

Цель работы — исследование в эксперименте новых подходов к ограничению ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, описание механизмов действия кардиопротективных субстанций и клиническая апробация кардиопротективных воздействий в рамках концепции трансляционной медицины.

Основные результаты

В последние годы в литературе описаны различные варианты повышения устойчивости миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению, включая ишемическое и фармакологическое пре- и посткондиционирование миокарда. Для эффективного внедрения данных кардиопротективных подходов в клиническую практику требуется более углубленное понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе повышения толерантности миокарда к ишемии-реперфузии. В рамках данной работы проведен детальный анализ научно-технической информации об особенностях реализации защитного действия пре- и посткондиционирования в клинической практике, в первую очередь, в кардиохирургии. Суммированы накопленные к настоящему времени данные о протоколах индукции ишемического преко́ндиционирования и обнаруженных кардиопротективных эффектах. Обоснована новая методика индукции ишемического преко́ндиционирования, не требующая повторных наложений зажима на восходящую аорту и, следовательно, снижающая риск развития атероземболии. Разработан предварительный протокол клинического исследования, направленного на оценку безопасности и эффективности новой методики ишемического преко́ндиционирования. В работе получены первые данные об уровнях маркеров повреждения миокарда в контрольной группе и в группе пациентов, которым выполнялось ишемическое преко́ндиционирование.

В экспериментальной части исследований изучена кардиопротективная эффективность ингибиторов программируемой клеточной гибели некростатинов 1 и 5. Обнаружено, что внутривенное введение животным некростатина-1 (1,65 мг/кг) или некростатина-5 (2,46 мг/кг) за 60 минут до начала перфузии изолированного сердца способствует уменьшению размера инфаркта, вызванного 30-минутной глобальной ишемией и 120-минутной реперфузией. Установлено, что интракоронарное введение некростатина-1 (44,5 мкмоль/л) вызывает повышение систолического давления в левом желудочке, т. е. оказывает положительный инотропный эффект, но не приводит к уменьшению размера инфаркта. Впервые продемонстрировано наличие кардиопротективных эффектов некростатина-1 даже после длительной ишемии миокарда. Получены новые данные, касающиеся кардиопротективных эффектов ингибитора

аутофагии 3-метиладенина (3-МА) в условиях длительной холодовой ишемии миокарда. Обоснована целесообразность использования ингибиторов некроптоза и аутофагии в качестве компонентов кардиоплегических растворов с целью усиления их кардиопротективных эффектов. Кроме того, впервые описаны кардиопротективные эффекты некростатина-7, в частности, уменьшение объема рубцовой ткани в постинфарктном миокарде и уменьшение длины рубца. Описана способность некростатина-7 уменьшать содержание в плазме крови экспериментальных животных такого прогностически значимого маркера повреждения и дисфункции миокарда, как NT-proBNP, что свидетельствует о более низком напряжении стенки левого желудочка (рис. 1).

В экспериментах на модели изолированного сердца крысы проведено исследование нового кардиоплегического раствора, созданного на основе буфера Кребса—Хенселейта. Применение данного кристаллоидного кардиоплегического раствора в нормотермическом режиме (37°C) обеспечивало эффективную защиту миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения. При использовании разработанного кардиоплегического раствора размер формирующегося некроза был достоверно меньше, чем при применении стандартных растворов для кардиopleгии (рис. 2). Полученные данные позволяют рекомендовать этот раствор к использованию в кардиохирургической практике.

Изучен кардиопротективный эффект дистантного ишемического preconditionирования (ДИП) при протезировании аортального клапана на фоне разных методов анестезии. Не было обнаружено статистически значимых различий в уровне сердечного тропонина I (сTnI) между контрольной и основной группами на всех этапах исследования. Когда концентрация TnI была проанализирована в случаях анестезии севофлураном, статистически значимые различия между группами пациентов с ДИП, наркотизированных севофлураном, и пациентов без ДИП, наркотизированных севофлураном, были обнаружены через 24 и 48 ч. Кроме того, при ДИП на фоне анестезии севофлураном обнаружена разница в площади под кривой TnI. На фоне анестезии пропофолом не было обнаружено различий в уровне сTnI между группами контроля и ДИП на всех этапах исследования. Показано, что кардиопротективный эффект дистантного ишемического preconditionирования следует оценивать с учетом используемого метода анестезии. ДИП на фоне анестезии севофлураном снижает повреждение миокарда у пациентов, перенесших протезирование аортального клапана.

Список публикаций

1. Дмитриев Ю.В., Минасян С.М., Демченко Е.А., Галагудза М.М. Исследование кардиопротективных свойств диметилсульфоксида при глобальной ишемии—реперфузии изолированного сердца крысы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 154. – № 7. – С. 55–58. (Импакт-фактор РИНЦ 0,287).
2. Журавский С. Г., Галагудза М. М., Просвирнина М. С., Иванов С. А. Феномены пре- и посткондиционирования: от старого принципа к новой стратегии терапии // Бюллетень ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова. – 2012. – № 5(16). – С. 16–29.
3. Дмитриев Ю. В., Минасян С. М., Демченко Е. А., Галагудза М. М. Исследование кардиопротективных свойств ингибиторов некроптоза при глобальной ишемии-реперфузии изолированного сердца крысы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155. – № 2. – С. 214–217. (IF JCR 2011=0.305).
4. Minasian S. M., Galagudza M. M., Dmitriev Y. V., Kurapeev D. I., Vlasov T. D. Myocardial protection against global ischemia with Krebs-Henseleit buffer-based cardioplegic solution // J Cardiothorac Surg. – 2013. – Vol. 8: 60. doi: 10.1186/1749-8090-8-60.
5. Сонин Д. Л., Галагудза М. М. Роль рецепторов первого типа, активируемых протеиназами, в ремоделировании миокарда // Бюллетень ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова. – 2013 – № 1(18). – С. 5–11.

6. Курапеев Д. И., Галагудза М. М., Кабанов В. О., Гребенник В. К., Дорофейков В. В., Шешурина Т. А. Новый метод индукции ишемического прекондиционирования миокарда во время операции в условиях искусственного кровообращения: обоснование и дизайн одноцентрового рандомизированного исследования // Вестник Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова – 2013. – Т. 5. – № 1. – С. 29–37. (импакт-фактор РИНЦ 0,016).
7. Bautin A., Dacenko S., Tashkhanov D., Gordeev M., Rubinchik V., Kurapeev D., Galagudza M. Influence of the anaesthesia technique on the cardioprotective effects of the remote ischemic preconditioning in the patients undergoing the aortic valve replacement // Heart. – 2013. – Vol. 99, Suppl. 1. – A.40.
8. Bautin A., Dacenko S., Tashkhanov D., Gordeev M., Najmushin A., Marichev A., Etin V., Galagudza M. Effects of the remote ischemic preconditioning on inflammatory response in patients undergoing the aortic valve replacement // Heart. – 2013. – Vol. 99, Suppl. 1. – A.39.
9. Даценко С. В., Баутин А. Е., Галагудза М. М., Ташханов Д. М., Васильева Е. Ю., Курапеев Д. И., Сиганевич А. В. Влияние дистантного ишемического прекондиционирования на воспалительный ответ у пациентов, перенесших протезирование аортального клапана // Сборник докладов и тезисов V Беломорского симпозиума, г. Архангельск. – 20-21 июня 2013 г. – С. 56.
10. Даценко С. В., Баутин А. Е., Галагудза М. М., Ташханов Д. М., Васильева Е. Ю., Курапеев Д. И., Сиганевич А. В. Эффективность дистантного ишемического прекондиционирования как метод кардиопротекции при операциях протезирования аортального клапана // Сборник докладов и тезисов V Беломорского симпозиума, г. Архангельск. – 20-21 июня 2013 г. – С. 57.
11. Галагудза М. М., Зайченко К. В. Экспериментальные исследования на животных с использованием ЭКГ сверхвысокого разрешения как этап создания методологии и инструментария функциональной электрокардиографии ишемии // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2013. – № 9. – С. 17–25. (ИФ РИНЦ = 0,143).
12. Сонин Д. Л., Енукашвили Н.И., Королёв Д.В., Галагудза М.М. Кратковременная вентиляция ксеноном в первые минуты реперфузии не защищает миокард крысы от ишемически-реперфузионного повреждения // Бюллетень ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова. – 2013. – № 6(23). – С. 54–61.
13. Баутин А.Е., Галагудза М.М., Даценко С.В., Ташханов Д.М., Маричев А.О., Баканов А.Ю., Малая Е.Я., Наймушин А.В., Рубинчик В.Е., Гордеев М.Л. Влияние дистантного ишемического прекондиционирования на течение периоперационного периода при изолированном протезировании аортального клапана // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 3. – С. 11–17.
14. Минасян С.М., Галагудза М.М., Дмитриев Ю.В., Карпов А.А., Боброва Е.А., Красичков А.С., Григорьев Е.Б., Власов Т.Д. Консервация донорского сердца: история и современность с позиции трансляционной медицины // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т.13, № 3(51). – С. 4–16 (Импакт-фактор РИНЦ = 0,278).
15. Карпов А. А., Ивкин Д. Ю., Драчева А. В., Питухина Н. Н., Успенская Ю. К., Ваулина Д. Д., Усков И. С., Эйвазова Ш. Д., Минасян С. М., Власов Т. Д., Бурякина А. В., Галагудза М. М. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки // Биомедицина. – 2014. – № 3. – С. 50–66 (Импакт-фактор РИНЦ = 0,234).
16. Dmitriev Yu., Minasian S., Dracheva A., Karpov A., Chefu S., Demchenko E., Galagudza M. Necrostatin 7 limits myocardial infarct size and reduces cardiac remodeling after permanent coronary occlusion in rats // Circulation. – 2014. – Vol. 130. – P. A17348.

17. Minasian S., Galagudza M., Dmitriev Yu., Karpov A., Vlasov T. Preservation of the donor heart: from basic science to clinical studies // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. – 2014. – doi:10.1093/icvts/ivu432.

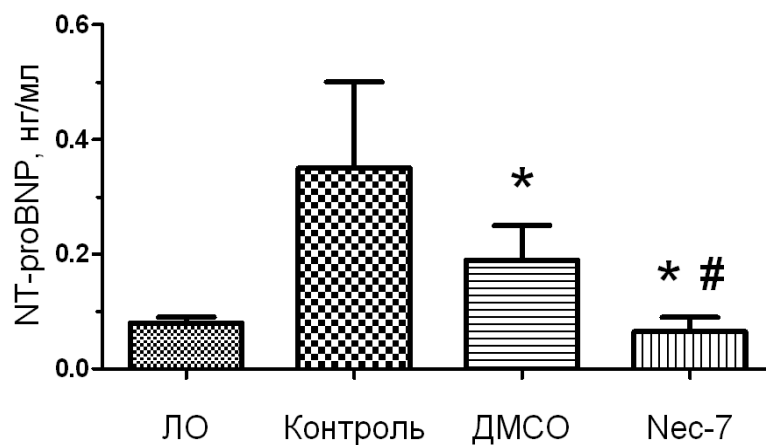


Рисунок 1. Влияние некростатина-7 на уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP, нг/мл) в экспериментальных группах. ЛО – ложнооперированные животные. * - $p < 0,05$ в сравнении с контролем, # - $p < 0,05$ в сравнении с ДМСО.

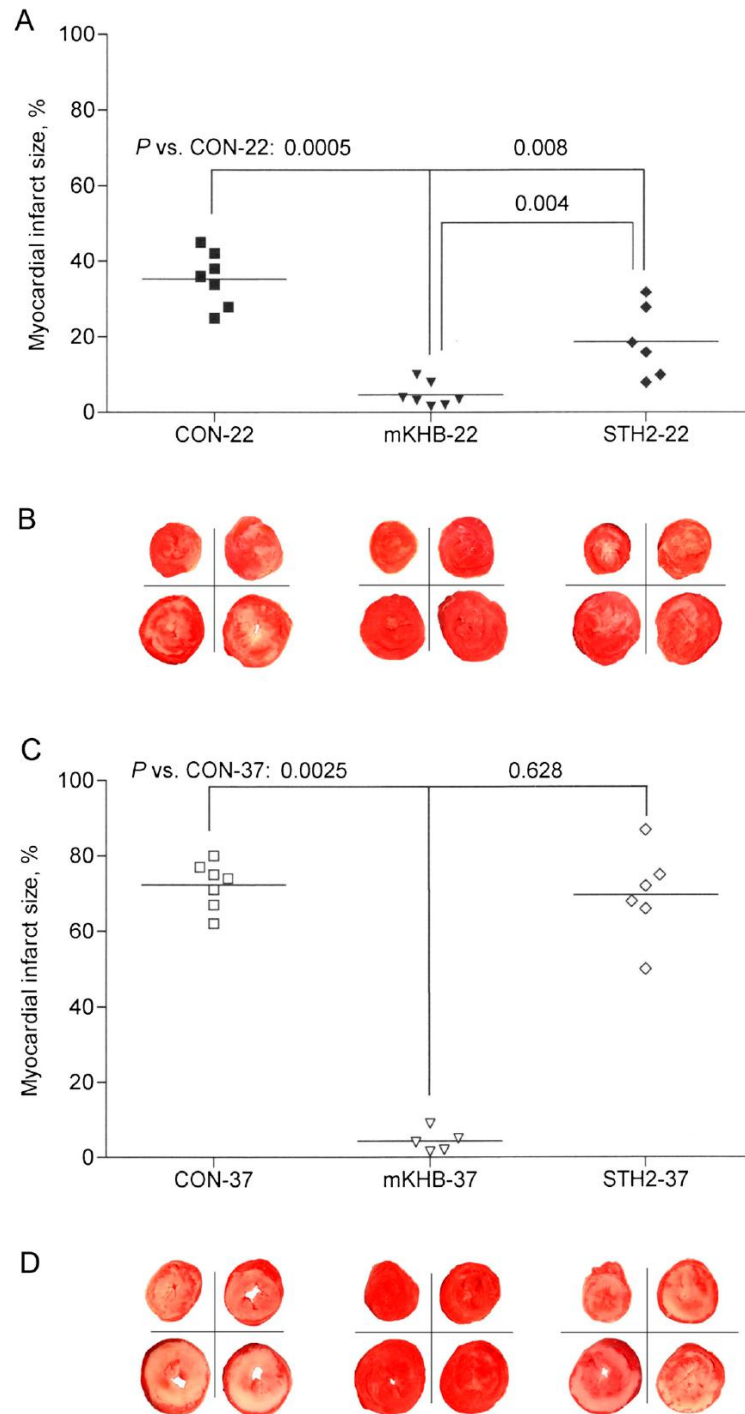


Рисунок 2. Влияние кардиopleгического раствора на основе буфера Кребса-Хенселейта на размер инфаркта после глобальной ишемии в режиме умеренной гипотермии (22°C, панели А и В), а также нормотермии (37°C, панели С и D).