

## Розділ 6. Фізіологія людини та тварин

УДК 612.173 : 612.174

### ВПЛИВ ІНТЕРФЕРОНУ НА ВИВІЛЬНЕННЯ КАЛЬЦІЮ МІОКАРДОМ В УМОВАХ ІШЕМІЇ-РЕПЕРFUZІЇ ТА БЛОКАДИ $\beta$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ

Бесчасний С.П.

*Херсонський державний університет, Україна*

beschasniu@ksu.ks.ua

Інтерферони (ІФН) являють собою родину цитокінів з плейотропною дією, що включає в себе інгібування вірусної реплікації, клітинної проліферації і активацію імунної системи. Рецептори до ІФНів експресуються на всіх клітинах організму. Ці властивості обумовлюють застосування інтерферонів під час розвитку інфекції, канцерогенезі [Zheng et al., 2014]. Відомо, що ІФН діє на клітини ендотелію, спричиняючи антиангіогенний ефект [Marschall et al., 2003; Indraccolo et al. 2007]. Разом з тим, залишаються не до кінця розкритими ефекти впливу інтерферону на серцевий м'яз. Зокрема, у осіб, які тривалий час вживають ІФН, фіксують підвищення вольтажу QRS-комплексу [Hiramatsu et al, 2005]. Зустрічаються повідомлення про функціональні реакції серця під час застосування інтерферонотерапії, зокрема згадуються явища аритмії, дилатаційної кардіоміопатії, миготливої екстрасистоїї, симптоми ішемічної хвороби серця, гіпер- та гіпотонія [Kaveti et al., 2014]. Доведено, що за тривалого уведення лабораторним мишам інтерферону- $\alpha$ , відбуваються ультраструктурні зміни капілярів серця: збільшується товщина ендотеліальних клітин з відповідним зменшенням їх просвіту [Salman et al., 1999]. Після 2-3 уведень високих доз інтерферону- $\alpha$  щурам, спостерігається подовження часу реполяризації шлуночків, зниження вольтажу Р-зубця на електрокардіограмі [Zbinden, 1990]. Деякі автори припускають, що молекули інтерферону здатні активувати  $\beta$ -адренорецептори серця, що обумовлює побічні ефекти зі сторони серцево-судинної системи, які зникають після припинення інтерферонотерапії [Ishikawa et al., 2003].

Мета нашого дослідження полягала у визначенні безпосереднього впливу рекомбінантного інтерферону- $\alpha 2b$  на препарат ізольованого серця миші в умовах ішемії-реперфузії у поєднанні з дією неселективного адреноблокатору пропранололу.

Дослідження проведені на серцях білих лабораторних мишей ( $n = 30$ ) віком 3-4 місяців, масою 20-25 г, які утримувалися на стандартному раціоні. Після проведення цервікальної дислокації ізолювали серце, яке поміщали у охолоджений ( $+ 4\text{ }^\circ\text{C}$ ) розчин Кребса-Хензелейта (рН 7,3-7,4) з гепарином. Відразу проводили канюлювання аорти і починали ретроградну перфузію коронарних судин в умовах постійного тиску  $102 \pm 2$  мм рт. ст. (55 мм. водн. ст.) теплим ( $+ 37\text{ }^\circ\text{C}$ ) перфузійним розчином Кребса-Хензелейта (склад розчину у ммоль/л: NaCl – 118; KCl – 4,7; MgSO<sub>4</sub> – 1,2; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 1,2; CaCl<sub>2</sub> – 2,5; глюкоза – 5,5; NaHCO<sub>3</sub> – 25). Перфузійний розчин постійно насичували карбогеном (95% O<sub>2</sub> і 5% CO<sub>2</sub>).

Під час перфузії проводили визначення об'ємної швидкості коронарного потоку шляхом вимірювання об'єму витікаючого з серця розчину (мл/хв). В отриманому перфузаті визначали вміст кальцію за допомогою набору НВП «Філісіт-діагностика» (Україна).

Першу (контрольну) групу складали зразки ізольованого серця ( $n = 5$ ), через які пропускали розчин Кребса-Хензелейта. До другої групи відносили серця ( $n = 5$ ), через які пропускали розчин Кребса-Хензелейта в якому розчиняли ліофілізований препарат

рекомбінантного інтерферону- $\alpha 2b$  («ПАТ Біофарма», Україна) до концентрації 2000 МО/л. У третій групі ( $n = 5$ ) проводили перфузію (20 хв) розчином Кребса-Хензелейта, який містив інтерферон- $\alpha 2b$  (2000 МО) та подальшу реперфузію розчином з 0,54 мг неселективного  $\beta$ -адреноблокатора пропранололу (ФК «Здоров'я», Україна). Четверту групу ( $n = 5$ ) склали серця, що зазнали перфузію-реперфузію пропранололом. У п'ятій групі ( $n = 5$ ) проводили перфузію розчином пропранололу (20 хв) та подальшу реперфузію розчином інтерферону. Перфузію-реперфузію через серця, які склали шосту групу ( $n = 5$ ), проводили сумішшю препаратів інтерферону і пропранололу в тих самих концентраціях.

Для всіх груп, на початку перфузії ізольоване серце не менше 10 хвилин відмивалося від залишків крові до встановлення постійних показників частоти скорочень. Ішемію-реперфузію ізольованого серця, зануреного у термостатовану ємність з перфузійним розчином, моделювали шляхом повного припинення перфузії протягом 10 хв. Тривалість періодів перфузії та реперфузії складала по 20 хвилин відповідно.

Порівняння показників коронарного потоку в умовах перфузії-реперфузії, показало, що об'ємна швидкість була найменшою під час пропускання розчину пропранололу та під час початкового пропускання інтерферону з подальшою заміною його на пропранолол. Відмітимо, що після реперфузії інтерфероном відбувається різке зниження об'ємної швидкості відразу після ішемії.

Дослідження метаболічних маркерів у перфузійному розчині, який відтікав від серця, показало суттєвий вплив інтерферону на показники вмісту кальцію. Було встановлено, що початкова перфузія пропранололом (20 хв) та подальша реперфузія інтерфероном (20 хв) і перфузія сумішшю пропранололу та інтерферону спричиняла більше вивільнення кальцію. Дія інтерферону цього ефекту не спричиняла, а навпаки – пригнічувала.

Проведені нами дослідження показують, що розчин рекомбінантного інтерферону- $\alpha 2b$  впливає на препарат ізольованого серця, спричиняючи зниження об'ємної швидкості коронарного потоку у порівнянні з контролем. Ймовірно, інтерферон призводить до підвищення депонування кальцію у серцевому м'язі. Кардіоміоцити та гладенькі м'язи клітин судин особливо чутливі до блокади трансмембранного потоку  $Ca^{2+}$ , що зумовлено малим запасом кальцію в саркоплазматичному ретикулумі. Разом з тим, в умовах ішемії  $Ca^{2+}$  депонується в мітохондріях, у результаті чого відбувається зниження рівня внутрішньоклітинного кальцію. Можливим учасником процесів депонування кальцію ми вважаємо молекули інтерферон-індукуючого PLCR-1 кальцій-зв'язуючого мембранного білку. Скоріш за все, у ішемізованому міокарді відбувається перенавантаження мітохондрій кардіоміоцитів, оскільки вони володіють найбільшою кальцієвою ємністю.

Необхідно відзначити, що сумісний вплив інтерферону та неселективного блокатора  $\beta$ -адренорецепторів зумовлює показники, подібні з контролем. Безпосередній ефект інтерферону (в поєднанні з блокатором  $\beta$ -адренорецепторів) може призводити до зниження утворення цАМФ з АТФ. Інтерферон та пропранолол спричиняють «вимивання»  $Ca^{2+}$ , що зменшує кальцій-залежне розщеплення АТФ, силу скорочення та потребу в кисні.

Спільними ефекторними ферментами як для інтерферону, так і для блокатора адренорецепторів є протеїнкінази. Можливий механізм їхньої вищезазначеної сумісної дії пов'язаний з тим, що субодиноці кальцієвих каналів L-типу є субстратами для протеїнкіназ. Безпосередня інактивація кальцієвих каналів може обумовлювати вихід йонів кальцію з кардіоміоцитів у перфузійний розчин. Отримані дані вказують на внутрішньосерцевий механізм реалізації пригнічуючої дії підвищених концентрацій інтерферону- $\alpha 2b$ .