ФОРМИРОВАНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА ХРОНИЧЕСКОЙ НЕПРЕРЫВНОЙ ГИПОКСИИ У КРЫС ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Деркачев И.А.

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Деркачев Иван Андреевич,
e-mail: vanya.derkachev@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *Известно, что адаптация к хронической непрерывной гипоксии приводит к выраженному кардиопротекторному эффекту. Эффективность срочной адаптации к гипоксии снижена при метаболическом синдроме. Однако эффективность формирования инфаркт-лимитирующего эффекта хронической непрерывной гипоксии при метаболическом синдроме является малоизученным фактом.*

Цель исследования. *Изучить эффективность реализации инфаркт-лимитирующего эффекта хронической непрерывной гипоксии у крыс с метаболическим синдромом.*

Методы. *Исследование выполнено на 43 крысах линии Вистар. Адаптацию животных к хронической гипоксии выполняли в течение 21 дня в гипоксической камере при 12 % O_2, 0,3 % CO_2. Метаболический синдром моделировали путём содержания крыс на высокоуглеводной высокожировой диете (белки 16 %, жиры 21 %, углеводы 46 % (в том числе фруктоза 17 %), холестерин 0,125 %, холиевая кислота 0,5 %) в течение 12 недель с заменой питьевой воды на 20%-й раствор фруктозы. Выполняли коронарокклюзию-реперфузию in vivo. Оценивали влияние хронической гипоксии и метаболического синдрома на размер инфаркта.*

Результаты. *Установлено, что размер инфаркта у крыс, подвергшихся хронической непрерывной гипоксии, был на 38 % меньше, чем у животных контрольной группы. У крыс, содержащихся на высокоуглеводной высокожировой диете, наблюдали ожирение, снижение толерантности к глюкозе, повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови, гипертензию. Адаптация к хронической непрерывной гипоксии животных, получавших высокоуглеводную высокожировую диету, улучшала углеводный метаболизм, однако не влияла на выраженность других метаболических нарушений. При этом у крыс с метаболическим синдромом не наблюдали инфаркт-лимитирующий эффект хронической гипоксии.*

Заключение. *Метаболический синдром устранял инфаркт-лимитирующий эффект хронической непрерывной гипоксии.*

Ключевые слова: *инфаркт, адаптация к гипоксии, метаболический синдром, ожирение*

Статья поступила: 01.06.2022
Статья принята: 04.08.2022
Статья опубликована: 08.12.2022

Для цитирования: Деркачев И.А. Формирование кардиопротекторного эффекта хронической непрерывной гипоксии у крыс при индуцированном метаболическом синдроме. *Acta biomedica scientifica.* 2022; 7(5-1): 188-194. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.20

DEVELOPMENT OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF CHRONIC CONTINUOUS HYPOXIA IN RATS WITH INDUCED METABOLIC SYNDROME

Derkachev I.A.

Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science (Kievskaya str. 111A, Tomsk 634012, Russian Federation)

Corresponding author:
Ivan A. Derkachev,
e-mail: vanya.derkachev@mail.ru

ABSTRACT

Background. *It is known that adaptation to chronic continuous hypoxia leads to a pronounced cardioprotective effect. The efficiency of acute adaptation to hypoxia is reduced in metabolic syndrome. However, the effectiveness of the myocardial infarct size-limiting effect of chronic continuous hypoxia in metabolic syndrome remains an understudied fact.*
The aim. *To study the effectiveness of the development of the myocardial infarct size-limiting effect of chronic continuous hypoxia in rats with metabolic syndrome.*
Materials and methods. *The study was carried out on 43 Wistar rats. Adaptation of animals to chronic hypoxia was performed during 21 days in a hypoxic chamber (12 % O_2, 0.3 % CO_2). Metabolic syndrome was modeled by keeping rats on a high-carbohydrate and high-fat diet (proteins 16 %, fats 21 %, carbohydrates 46 % (including fructose 17 %), cholesterol 0.125 %, cholic acid 0.5 %) for 12 weeks with replacement of drinking water with 20% fructose solution. Coronary occlusion-reperfusion was performed in vivo. The effect of chronic hypoxia and metabolic syndrome on myocardial infarct size was assessed.*
Results. *It was found that myocardial infarct size in rats after chronic continuous hypoxia was 38 % less than in animals of the control group. In rats which were kept on a high-carbohydrate and high-fat diet we observed the obesity, decreased glucose tolerance, increased serum triglycerides level, and hypertension. Adaptation to chronic continuous hypoxia in animals on a high-carbohydrate and high-fat diet improved carbohydrate metabolism, but did not affect the severity of other metabolic disorders. At the same time, the myocardial infarct size-limiting effect of chronic hypoxia was not observed in rats with metabolic syndrome.*
Conclusion. *Metabolic syndrome eliminated myocardial infarct size-limiting effect of chronic continuous hypoxia.*

Key words: *infarct, adaptation to hypoxia, metabolic syndrome, obesity*

Received: 01.06.2022
Accepted: 04.08.2022
Published: 08.12.2022

For citation: Derkachev I.A. Development of cardioprotective effect of chronic continuous hypoxia in rats with induced metabolic syndrome. *Acta biomedica scientifica.* 2022; 7(5-1): 188-194. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.20

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время, несмотря на успехи в кардиологии, смертность от острого инфаркта миокарда (ОИМ) не снижается и составляет около 5 % [1, 2]. В России показатель смертности от ОИМ в кардиологических клиниках составляет 6 % [3]. У пациентов с ОИМ и сахарным диабетом внутригоспитальная смертность составляет 8 % [2]. Отсутствие положительной динамики в снижении смертности от ОИМ оставляет актуальным вопрос поиска и исследования новых молекулярных мишеней, механизмов и способов защиты сердца от ишемических-реперфузионных повреждений. Не менее важной остаётся проблема трансляции результатов экспериментальных исследований в клиническую практику. Наличие у пациентов ожирения, нарушений углеводного и липидного обменов, артериальной гипертензии ставит вопрос о целесообразности исследования механизмов и способов кардиопротекции на здоровых животных.

Одним из важных направлений поиска новых способов защиты сердца является изучение молекулярных мишеней и механизмов феномена адаптации к хронической непрерывной гипоксии (ХНГ). Известно, что адаптация к ХНГ формирует длительный инфаркт-лимитирующий эффект, который сохраняется на протяжении пяти недель [4–6] NO-synthase (NOS). Таким образом, изучение природы данного явления способно предоставить перспективы для создания принципиально новых препаратов для профилактики ОИМ и внезапной сердечной смерти.

Возможность формирования повышенной толерантности сердца к ишемии-реперфузии (И/Р) при адаптации к ХНГ остаётся неизученной у животных с нарушением липидного и углеводного обменов, ожирением и гипертензией, которые принято объединять понятием «метаболический синдром» (МетС).

Таким образом, **цель данного исследования** – изучить эффективность реализации инфаркт-лимитирующего эффекта хронической непрерывной гипоксии у крыс с метаболическим синдромом.

МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на 43 крысах-самках линии Вистар массой 250–300 г в соответствии с требованиями приказа № 755 от 12.08.1977 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», приказа № 742 от 13.11.1984 «Об утверждении Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и с соблюдением Хельсинкской конвенции по обращению с лабораторными животными. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 207 от 23.12.2020).

Крыс разделили случайным образом на четыре группы. Животных 1-й и 2-й групп содержали в условиях вивария на стандартной диете со свободным доступом к питьевой воде. Крысы 3-й и 4-й групп в течение 12 недель находились на высокоуглеводной высокожировой диете (ВУВЖД) с заменой питьевой воды на 20%-й раствор фруктозы. Состав корма для ВУВЖД: белки 16 %, жиры 21 %, углеводы 46 % (в том числе фруктоза 17 %), холестерин 0,125 %, холиевая кислота 0,5 % [7, 8]. После окончания кормления животных в течение 7 дней содержали на стандартной диете и воде с целью устранить осмотический компонент повышения артериального давления, связанный с потреблением фруктозы.

Животных 1-й и 3-й групп (групп нормоксического контроля) содержали в стандартных условиях вивария. Крыс второй группы подвергали воздействию ХНГ в течение 3 недель (12 % O_2, 0,3 % CO_2) с использованием гипоксической камеры и оборудования «Био-Нова-204G4R1» (Био-Нова, Россия) с блоком управления MX-32. Животных четвертой группы спустя 10 недель ВУВЖД помещали в гипоксическую камеру (12 % O_2, 0,3 % CO_2) и содержали на ВУВЖД ещё две недели. Последнюю неделю адаптации к ХНГ крысы получали стандартную диету и обычную питьевую воду. Адаптированных к гипоксии животных извлекали из гипоксической камеры за 24 ч до начала эксперимента.

Измерение давления проводили за день до эксперимента неинвазивным методом объёмной плетизмографии на хвосте прибором MP35 с системой измерения артериального давления NIBP200A (Biopac System Inc., Goleta, США). Глюкозотолерантный тест (ГТТ) проводили стандартным методом за день до моделирования инфаркта, вычисляли площадь под кривой (AUC, area under curve).

Для моделирования инфаркта миокарда выполняли коронарооккклюзию с последующей реперфузией. Животных наркотизировали α-хлоролозой (60 мг/кг, внутрибрюшинно) и подключали к аппарату искусственного дыхания. Для выполнения коронарооккклюзии вскрывали грудную клетку, сердце освобождали от перикарда и выводили за пределы грудной клетки наружу. Затем накладывали лигатуру на левую коронарную артерию в её верхней части на 45 мин. Реперфузия осуществлялась путём снятия лигатуры. Продолжительность реперфузии составляла 2 ч.

Для определения размера инфаркта сердце извлекали, канюлировали аорту, промывали физиологическим раствором, затем вновь накладывали лигатуру и вводили 5%-й раствор перманганата калия для отделения зоны гипоперфузии от интактного миокарда. После удаления перманганата калия левый желудочек рассекали на срезы толщиной 1 мм, которые окрашивали в 1%-м растворе 2,3,5-трифенилтетразолия при 37 °C в течение 30 мин и фиксировали в течение 24 ч в 10%-м растворе нейтрального формалина. Готовые срезы сканировали (Scanjet G2710), планиметрически определяли размеры зон некроза и зон риска (ишемии) с помощью программы Ellipse 2.02 (ViDiTo, Чешская республика). Величину инфаркта выражали процентным соотношением площади зоны некроза к зоне риска (ЗН/ЗР).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Соответствие распределения нормальному закону оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Проверку на гомогенность дисперсий производили с использованием критерия Левена. Данные представлены средним значе-

нием и стандартной ошибкой среднего (M ± SEM). Для выявления статистически значимых различий использовали двухфакторный дисперсионный анализ (two way ANOVA) с последующим применением апостериорного критерия Тьюки или критерий Краскела – Уоллиса и апостериорный критерий Данна для парных сравнений. За критический уровень значимости принимали $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

О сформировавшемся метаболическом синдроме у крыс судили по следующим критериям: увеличение массы тела, накопление абдоминального жира, повышение артериального давления, нарушение углеводного и липидного обменов.

Установлено, что ВУВЖД приводила к статистически значимому увеличению массы тела крыс относительно контрольной группы. Помимо этого, наблюдали накопление брюшного жира, повышение уровней глюкозы и триглицеридов в крови, а также повышение систолического артериального давления (САД) (табл. 1). ГТТ продемонстрировал нарушение толерантности к глюкозе: AUC в группе животных с МетС была на 11 % выше по сравнению с данным показателем в контрольной группе. Масса сердца и его отделов, диастолическое артериальное давление (ДАД) и содержание холестерина в сыворотке крови в данной группе не отличались от контрольных значений.

ТАБЛИЦА 1

ВЛИЯНИЕ ИНДУЦИРОВАННОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА РАЗМЕР ИНФАРКТА, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРЫС, АДАПТИРОВАННЫХ К ХНГ (M ± SEM)

TABLE 1

INFLUENCE OF INDUCED METABOLIC SYNDROME ON MYOCARDIAL INFARCT SIZE, MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS OF RATS ADAPTED TO CHRONIC CONTINUOUS HYPOXIA (M ± SEM)

Показатели	Контроль (n = 10)	ХНГ (n = 12)	МетС (n = 11)	МетС + ХНГ (n = 10)
	1	2	3	4
Масса тела, г	265,6 ± 7,1	263,75 ± 6,47	301,73 ± 6,76 $p_1 = 0,0039$ $p_2 = 0,0014$	304,56 ± 7,47 $p_1 = 0,004$ $p_2 = 0,01$
Масса абдоминального жира, г	8,56 ± 0,80	9,28 ± 0,76	17,96 ± 1,59 $p_1 = 0,001$* $p_2 = 0,004$*	18,62 ± 2,49 $p_1 = 0,004$* $p_2 = 0,01$*
Масса миокарда, г	1,03 ± 0,04	1,08 ± 0,03	1,07 ± 0,02	1,16 ± 0,06
Масса правого желудочка, мг	209 ± 12	316 ± 13 $p_1 = 0,0017$*	211 ± 8	323 ± 25 $p_1 = 0,003$* $p_3 = 0,004$ *
Масса левого желудочка, мг	819 ± 31	768 ± 23	857 ± 18	867 ± 34
САД, мм рт. ст	128,5 ± 2,4	128 ± 2,4	142,5 ± 3,1 $p1 = 0,002$ $p2 = 0,0011$	138,9 ± 1,9 $p_1 = 0,046$ $p_2 = 0,026$
ДАД, мм рт. ст	93,6 ± 2,7	94 ± 3	99,3 ± 2,8	105,6 ± 1,8 $p1 = 0,029$ $p2 = 0,027$
Глюкоза, мМоль/л	5,29 ± 0,09	5,11 ± 0,11	7,78 ± 0,18 $p_1 = 0,0037$* $p_2 < 0,001$*	7,58 ± 0,41 $p_1 = 0,01$* $p_2 < 0,001$*
Триглицериды, мМоль/л	1,30 ± 0,11	1,14 ± 0,1	1,98 ± 0,14 $p_1 = 0,0013$ $p_2 < 0,001$	1,84 ± 0,14 $p_1 = 0,026$ $p_2 = 0,0019$
Холестерин, мМоль/л	3,23 ± 0,19	3,22 ± 0,11	3,41 ± 0,24	3,21 ± 0,15
ГТТ (AUC), мМоль/л*мин	698 ± 10	684 ± 8	795 ± 17 $p_1 = 0,008$* $p_2 < 0,001$*	694 ± 19 $p_3 = 0,0027$*
Размер инфаркта, ЗН/ЗР, %	29,1 ± 3,2	18,0 ± 2,0 $p_1 = 0,042$	24,8 ± 3,1	22,1 ± 3,3

Примечание. * – тест Краскела – Уоллиса; в остальных случаях – two way ANOVA, апостериорный тест Тьюки.

Не было обнаружено статистически значимых различий размера инфаркта у группы МетС относительно контроля.

Адаптация к ХНГ приводила к гипертрофии правого желудочка по сравнению с группами нормоксического контроля. При моделировании коронарооккклюзии-реперфузии размер инфаркта был на 38 % ниже, чем в контрольной группе (табл. 1). Статистически значимых различий биохимических параметров крови, величины артериального давления и показателя толерантности к глюкозе по сравнению с контролем обнаружено не было.

В группе животных, подвергшихся ХНГ на фоне МетС, наблюдали увеличение массы тела и абдоминального жира, а также гипертрофию правого желудочка сердца. Было отмечено повышение САД, ДАД, а также уровня глюкозы и триглицеридов. Помимо этого, наблюдалось снижение толерантности к глюкозе относительно группы МетС. Масса миокарда, левого желудочка и содержание холестерина в сыворотке крови не отличались от значений в контрольной группе. Размер инфаркта был на 12 % ниже по сравнению с группой МетС и на 24 % ниже по сравнению с контролем, однако статистически значимых различий обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования продемонстрировали, что ВУВЖД приводит к увеличению массы тела, ожирению, гипертензии, нарушениям липидного и углеводного обменов, что является признаком сформировавшегося МетС [7].

В данном исследовании мы не обнаружили статистически значимого снижения размера инфаркта миокарда у крыс с МетС. Это согласуется с данными, полученными в экспериментах на самцах крыс Вистар, получавших ВУВЖД, аналогичную используемой в данном исследовании [9]. T. Thim и соавт. на самцах крыс линии Sprague – Dawley также продемонстрировали, что МетС не влияет на размер инфаркта [10]. В исследовании, проведённом на изолированных сердцах самцов крыс линии Вистар с МетС, также не было обнаружено влияния МетС на размер инфаркта [11]. Однако, по некоторым данным, содержание самцов крыс Вистар на высокоуглеводной диете способствует повышению толерантности сердца к И/Р [12]. Вместе с тем имеются сведения о том, что высокоуглеводная диета снижает устойчивость сердца к И/Р, что проявляется в увеличении размера инфаркта при коронарооккклюзии-реперфузии [13]. Таким образом, данные о влиянии МетС на размер инфаркта противоречивы. Вероятно, это может быть связано с протоколом моделирования МетС и может зависеть от линии лабораторных животных.

Адаптация к ХНГ не оказывала влияния на антропометрические показатели тела и биохимические параметры крови крыс, однако наблюдалась выраженная гипертрофия правого желудочка, что является характерным эффектом при адаптации к гипоксии [14, 15]. Помимо этого, у крыс, подвергшихся хронической гипоксии, формировался выраженный инфаркт-лимитирующий эффект, описанный во многих работах [4, 6, 16, 17] NO-synthase (NOS).

У крыс, адаптированных к ХНГ и содержащихся на ВУВЖД, были выявлены: ожирение; повышение САД и ДАД; повышение уровней глюкозы и триглицеридов в сыворотке; гипертрофия правого желудочка. При этом толерантность к глюкозе была ниже, чем у неадаптированных к гипоксии крыс, что, по данным литературы, наблюдается при адаптации к ХНГ [18]. Очевидно, что ХНГ при ВУВЖД не препятствовала развитию МетС, однако улучшала углеводный метаболизм. Размер инфаркта при коронарооккклюзии-реперфузии у крыс с МетС, адаптированных к ХНГ, статистически значимо не отличался от этого показателя в контрольной группе. По всей видимости, инфаркт-лимитирующий эффект ХНГ не проявляется в условиях МетС. Причиной нарушения формирования кардиопротекции может являться ослабление в условиях метаболического синдрома механизма развития микрососудистого русла, происходящее при адаптации к гипоксии под влиянием гипоксия-индуцированных факторов [19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования демонстрируют, что кардиопротекторный эффект хронической непрерывной гипоксии не проявляется у крыс с метаболическим синдромом; причиной отсутствия кардиопротекции могут быть нарушения липидного и углеводного обмена.

Финансирование

В работе было использовано оборудование Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00048). Исследование артериальной гипертензии при метаболическом синдроме выполнялись в рамках гос. задания 122020300042-4.

Выражение признательности

Автор выражает признательность Л.Н. Маслову и Н.В. Нарыжной за обсуждение представленных в статье данных.

Конфликт интересов

Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Megaly M, Pershad A, Glogoza M, Elbadawi A, Omer M, Saad M, et al. Use of intravascular imaging in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med*. 2021; 30: 59-64. doi: 10.1016/j.carrev.2020.09.032

2. Megaly M, Schmidt CW, Dworak MW, Garberich R, Stanberry L, Sharkey S, et al. Diabetic patients who present with ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med*. 2022; 38: 89-93. doi: 10.1016/j.carrev.2021.08.003

3. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А., Дьякова А.О., Сапожников С.С. Влияние общего времени ишемии миокарда на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме. *Кардиология*. 2021; 61(2): 40-46. doi: 10.18087/cardio.2021.2.n1314

4. Tsibulnikov SY, Maslov LN, Naryzhnaya NV, Ma H, Lishmanov YB, Oeltgen PR, et al. Role of protein kinase C, PI3 kinase, tyrosine kinases, NO-synthase, KATP channels and MPT pore in the signaling pathway of the cardioprotective effect of chronic continuous hypoxia. *Gen Physiol Biophys*. 2018; 37(5): 537-547. doi: 10.4149/gpb_2018013

5. Neckář J, Ostádal B, Kolář F. Myocardial infarct size-limiting effect of chronic hypoxia persists for five weeks of normoxic recovery. *Physiol Res*. 2004; 53(6): 621-628.

6. Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н., Деркачев И.А., Fu F. О значимости no-синтазы, активных форм кислорода, киназ и катф-каналов в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта адаптации к гипоксии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2022; 108(4): 414-429. doi: 10.31857/S0869813922040069

7. Logvinov SV, Naryzhnaya NV, Kurbatov BK, Gorbunov AS, Birulina YG, Maslov LN, et al. High carbohydrate high fat diet causes arterial hypertension and histological changes in the aortic wall in aged rats: The involvement of connective tissue growth factors and fibronectin. *Exp Gerontol*. 2021; 154: 111543. doi: 10.1016/j.exger.2021.111543

8. Нарыжная Н.В., Бирулина Ю.Г., Курбатов Б.К., Сиротина М.С., Маслов Л.Н. Возрастные особенности формирования инсулинорезистентности организма и чувствительности к инсулину адипоцитов у крыс при индуцированном метаболическом синдроме. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021; 36(3): 119-126. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-3-119-126

9. Нарыжная Н.В., Логвинов С.В., Курбатов Б.К., Мухомедзянов А.В., Сиротина М.А., Чепелев С.Н., и др. Эффективность дистантного ишемического посткондиционирования миокарда у крыс с индуцированным метаболическим синдромом зависит от уровня лептина. *Известия Национальной академии наук Беларуси*. 2022; 19(1): 38-47.

10. Thim T, Bentzon JF, Kristiansen SB, Simonsen U, Andersen HL, Wassermann K, et al. Size of myocardial infarction induced by ischaemia/reperfusion is unaltered in rats with metabolic syndrome. *Clin Sci*. 2006; 110(6): 665-671. doi: 10.1042/CS20050326

11. Mozaffari MS, Schaffer SW. Myocardial ischemic-reperfusion injury in a rat model of metabolic syndrome. *Obesity*. 2008; 16(10): 2253-2258. doi: 10.1038/oby.2008.356

12. Donner D, Headrick JP, Peart JN, du Toit EF. Obesity improves myocardial ischaemic tolerance and RISK signalling in insulin-insensitive rats. *Dis Model Mech*. 2013; 6(2): 457-466. doi: 10.1242/dmm.010959

13. Maarman G, Marais E, Lochner A, du Toit EF. Effect of chronic CPT-1 inhibition on myocardial ischemia-reperfusion injury (I/R) in a model of diet-induced obesity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012; 26(3): 205-216. doi: 10.1007/s10557-012-6377-1

14. Нарыжная Н.В., Воронков Н.С., Скрябина А.А., Бушов Ю.В., Маслов Л.Н. Роль микроРНК, NO-синтаз, киназ, КАТФ-каналов в инфаркт-лимитирующем эффекте адаптации к гипоксии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020; 106(1): 3-16. doi: 10.31857/S0869813920010112

15. Нарыжная Н.В., Мухомедзянов А.В., Цибульников С.Ю., Маслов Л.Н. Рецепторный механизм инфаркт-лимитирующего эффекта адаптации к нормобарической гипоксии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19(4): 138-142. doi: 10.20538/1682-0363-2020-4-138-142

16. Лишманов Ю.Б., Нарыжная Н.В., Цибульников С.Ю., Wang H., Маслов Л.Н. Роль АТФ-зависимых K+-каналов в инфаркт-лимитирующем действии хронической непрерывной нормобарической гипоксии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 163(1): 28-31. doi: 10.1007/s10517-017-3728-8

17. Naryzhnaya NV, Ma H-J, Maslov LN. The involvement of protein kinases in the cardioprotective effect of chronic hypoxia. *Physiol Res*. 2020; 69(6): 933-945. doi: 10.33549/physiolres.934439

18. Villafuerte FC, Macarlupu JL, Rojas P, Anza C, Gamboa JL. Chronic hypoxia decreases fasting glucose and improves glucose tolerance in obese rats. *FASEB J*. 2012; 26(1): 1150.6-1150.6. doi: 10.1096/fasebj.26.1_supplement.1150.6

19. Semenza GL. Angiogenesis in ischemic and neoplastic disorders. *Annu Rev Med*. 2003; 54: 17-28. doi: 10.1146/annurev.med.54.101601.152418

20. Liu T, Wu Z, Liu J, Lv Y, Li W. Metabolic syndrome and its components reduce coronary collateralization in chronic total occlusion: An observational study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20(1): 104. doi: 10.1186/s12933-021-01297-4

REFERENCES

1. Megaly M, Pershad A, Glogoza M, Elbadawi A, Omer M, Saad M, et al. Use of intravascular imaging in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med*. 2021; 30: 59-64. doi: 10.1016/j.carrev.2020.09.032

2. Megaly M, Schmidt CW, Dworak MW, Garberich R, Stanberry L, Sharkey S, et al. Diabetic patients who present with ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med*. 2022; 38: 89-93. doi: 10.1016/j.carrev.2021.08.003

3. Bessonov IS, Kuznetsov VA, Gorbatenko EA, Dyakova AO, Sapozhnikov SS. Influence of total ischemic time on clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Kardiologiia*.. 2021; 61(2): 40-46. (In Russ.). doi: 10.18087/cardio.2021.2.n1314

4. Tsibulnikov SY, Maslov LN, Naryzhnaya NV, Ma H, Lishmanov YB, Oeltgen PR, et al. Role of protein kinase C, PI3 kinase, tyrosine kinases, NO-synthase, KATP channels and MPT pore in the signaling pathway of the cardioprotective effect of chronic continuous hypoxia. *Gen Physiol Biophys*. 2018; 37(5): 537-547. doi: 10.4149/gpb_2018013

5. Neckář J, Ostádal B, Kolář F. Myocardial infarct size-limiting effect of chronic hypoxia persists for five weeks of normoxic recovery. *Physiol Res*. 2004; 53(6): 621-628.

6. Naryzhnaya NV, Maslov LN, Derkachev IA, Fu F. On the significance of NO-Synthase, reactive oxygen species, kinases and KATP -channels in the development of the infarct-limiting effect of adaptation to hypoxia. *Russian Journal of Physiology*. 2022; 108(4): 414-429. (In Russ.). doi: 10.31857/S0869813922040069

7. Logvinov SV, Naryzhnaya NV, Kurbatov BK, Gorbunov AS, Birulina YG, Maslov LN, et al. High carbohydrate high fat diet causes arterial hypertension and histological changes in the aortic wall in aged rats: The involvement of connective tissue growth factors

and fibronectin. *Exp Gerontol*. 2021; 154: 111543. doi: 10.1016/j.exger.2021.111543

8. Naryzhnaya NV, Birulina YuG, Kurbatov BK, Sirotina MA, Maslov LN. Age-related features of developing insulin resistance and adipocyte sensitivity to insulin in rats with induced metabolic syndrome. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021; 36(3): 119-126. (In Russ.). doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-3-119-126

9. Naryzhnaya NV, Logvinov SV, Kurbatov BK, Mukhomedzyanov AV, Sirotina MA, Chepelev SN, et al. The efficiency of remote ischemic postconditioning of the myocardium in rats with induced metabolic syndrome depends on the leptin level. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series*. 2022; 19(1): 38-47. (In Russ.).

10. Thim T, Bentzon JF, Kristiansen SB, Simonsen U, Andersen HL, Wassermann K, et al. Size of myocardial infarction induced by ischaemia/reperfusion is unaltered in rats with metabolic syndrome. *Clin Sci*. 2006; 110(6): 665-671. doi: 10.1042/CS20050326

11. Mozaffari MS, Schaffer SW. Myocardial ischemic-reperfusion injury in a rat model of metabolic syndrome. *Obesity*. 2008; 16(10): 2253-2258. doi: 10.1038/oby.2008.356

12. Donner D, Headrick JP, Peart JN, du Toit EF. Obesity improves myocardial ischaemic tolerance and RISK signalling in insulin-insensitive rats. *Dis Model Mech*. 2013; 6(2): 457-466. doi: 10.1242/dmm.010959

13. Maarman G, Marais E, Lochner A, du Toit EF. Effect of chronic CPT-1 inhibition on myocardial ischemia-reperfusion injury (I/R) in a model of diet-induced obesity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012; 26(3): 205-216. doi: 10.1007/s10557-012-6377-1

14. Naryzhnaya NV, Voronkov NS, Skryabina AA, Bushov YuV, Maslov LN. The role of microRNAs, NO synthases, kinases, KATP channels in the infarction-limiting effect of adaptation to hypoxia. *Russian Journal of Physiology*. 2020; 106(1): 3-16. (In Russ.). doi: 10.31857/S0869813920010112

15. Naryzhnaya NV, Mukhomedzyanov AV, Tsibulnikov SYu, Maslov LN. Receptor mechanism of infarct-limiting effect of adaptation to normobaric hypoxia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19(4): 138-142. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2020-4-138-142

16. Lishmanov YB, Naryzhnaya NV, Tsibulnikov SY, Wang H, Maslov LN. Role of ATP-sensitive K+ channels in myocardial infarct size-limiting effect of chronic continuous normobaric hypoxia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 163(1): 28-31. (In Russ.). doi: 10.1007/s10517-017-3728-8

17. Naryzhnaya NV, Ma H-J, Maslov LN. The involvement of protein kinases in the cardioprotective effect of chronic hypoxia. *Physiol Res*. 2020; 69(6): 933-945. doi: 10.33549/physiolres.934439

18. Villafuerte FC, Macarlupu JL, Rojas P, Anza C, Gamboa JL. Chronic hypoxia decreases fasting glucose and improves glucose tolerance in obese rats. *FASEB J*. 2012; 26(1): 1150.6-1150.6. doi: 10.1096/fasebj.26.1_supplement.1150.6

19. Semenza GL. Angiogenesis in ischemic and neoplastic disorders. *Annu Rev Med*. 2003; 54: 17-28. doi: 10.1146/annurev.med.54.101601.152418

20. Liu T, Wu Z, Liu J, Lv Y, Li W. Metabolic syndrome and its components reduce coronary collateralization in chronic total occlusion: An observational study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20(1): 104. doi: 10.1186/s12933-021-01297-4

Сведения об авторе

Деркачев Иван Андреевич – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: vanya.derkachev@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1998-0873

Information about the author

Ivan A. Derkachev – Postgraduate, Junior Research Officer at the Laboratory of Experimental Cardiology, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, e-mail: vanya.derkachev@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1998-0873

Статья опубликована в рамках V Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии».