

**Фармакологическое ингибирование фермента СУР46А1 модулирует инотропную реакцию предсердий на изопротеренол.**

**Научный руководитель – Петров Алексей Михайлович**

**Одношिवкина Юлия Геннадьевна**

*Кандидат наук*

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

*E-mail: Odnoshivkina\_Y@mail.ru*

В процессе окисления холестерина образуются гидроксистерины (ГХ). ГХ - контролируют транспорт и гомеостаз холестерина, метаболизм глюкозы и липидов, участвуют в поддержании иммунной функции, регулируют экспрессию генов, и клеточную сигнализацию [1]. 24-Гидроксистерин (24-ГХ) - основной метаболит холестерина в мозге, образуется при участии фермента СУР46А1, проникает через ГЭБ в циркуляцию, его концентрация изменяется в патологических условиях [2]. Используемыми в клинической практике противогрибковый препарат вориконазол ингибирует фермента СУР46А1, что ведет к снижению образования 24-ГХ, и снижает синтез холестерина в мозге. Мыши, получавшие инъекции вориконазола в течение 5 суток, показали снижение уровня 24-ГХ в мозге на 37%, а в плазме на 30% [3]. Экзогенная аппликация 24-ГХ ослабляет и усиливает вызванную активацией бета2 и бета1-адренорецепторов (бета-АР) положительную инотропную реакцию предсердий, соответственно. Мы предполагаем, что фармакологическое ингибирование СУР46А1 также способно модулировать бета-АР регуляцию сократимости предсердий. Целью исследования было оценить инотропную реакцию предсердий на агонист бета-АР - изопротеренола (ИЗО 10-100нМ) в условиях ингибирования СУР46А1 у мышей, получавших вориконазол (1мкМ). Регистрацию сократимости, детекцию Ca<sup>2+</sup>-транзиента (Fluo-4AM) и продукции NO (DAF-FM) проводили на предсердиях мышей.

У мышей, получавших инъекции вориконазола в течение 5 суток, наблюдали снижение положительной инотропной реакции в ответ на ИЗО на 25%, что сопровождалось менее выраженным увеличением Ca<sup>2+</sup>-транзиента и продукции NO по сравнению с контролем. При блокировании бета2-АР (200нМ ICI) инотропная реакция на ИЗО выражено подавлялась, что сопровождалось снижением Ca<sup>2+</sup>-транзиента и увеличением NO. При активации бета1-АР с помощью добутамина (1-30мкМ) также наблюдали угнетение инотропной реакции под влиянием вориконазола. При блокировании бета1-АР (300нМ CGP) инотропная реакция на ИЗО и продукция NO существенно не менялись, хотя активация бета2-АР с помощью фенотерола (5-50мкМ) снижала сократимость предсердий под влиянием вориконазола. Таким образом, введение вориконазола мышам в течении 5 суток, снижает продукцию 24-ГХ и оказывает противоположный экзогенной аппликации эффекты при активации бета1-АР. В то время как ответ связанный с бета2-АР меняется слабо.

**Источники и литература**

- 1) Olkkonen V.M. Plant sterols, cholesterol precursors and oxysterols: Minute concentrations-Major physiological effects // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2017, № 169, P. 4-9.
- 2) Leoni V. Oxysterols as biomarkers in neurodegenerative diseases // Chem. Phys. Lipids. 2011. № 164(6), P. 515-524.
- 3) Shafaati M. The antifungal drug voriconazole is an efficient inhibitor of brain cholesterol 24S-hydroxylase in vitro and in vivo // J. Lipid. Res. 2010, № 51(2), P. 318-323.