

Регуляция сократимости предсердий, опосредованная активацией бета-3-адренорецепторов у мышей с моделью воспаления

Научный руководитель – Одношивкина Юлия Геннадьевна

Шампаров Демид Дмитриевич

Студент (специалист)

Казанский государственный медицинский университет, Лечебный факультет, Казань,
Россия

E-mail: demid.06@mail.ru

Актуальность. Бета-3-адренорецепторы ($\beta 3$ -АР) обнаруживаются на эндотелиоцитах сосудов [1], предсердных и желудочковых кардиомиоцитах [2], и вероятно участвуют в регуляции сердечно-сосудистой системы. $\beta 3$ -АР могут связываться как со стимулирующим ($G_{\alpha s}$), так и с ингибирующим ($G_{\alpha i}$) вариантами G-белков. При активации $G_{\alpha s}$ $\beta 3$ -АР в клетке повышается концентрация цАМФ, активирующий протеинкиназу А (РКА). РКА фосфорилирует различные белки, увеличивающие концентрацию Ca^{2+} , и миофиламенты в миокарде, вызывая положительный инотропный и хронотропный эффекты. Также, сигнал от $\beta 3$ -АР передается через $G_{\alpha i}$, компенсируя гиперактивацию $\beta 1$ и $\beta 2$ -АР, оказывая кардиопротективный эффект, заключающийся в образовании NO. Повышение концентрации NO приводит к активации цитоплазматической гуанилатциклазы и образованием цГМФ, вызывающей протеинкиназу G (PKG). PKG вызывает отрицательную инотропию. Есть данные о том, что активация $\beta 3$ -АР отвечает за сепсис-индуцированный апоптоз кардиомиоцитов и поддерживает систолическую функцию миокарда при сепсисе. Отметим, что $\beta 3$ -АР представляют собой новые потенциальные мишени для лечения некоторых сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования. Отследить воздействие стимуляции $\beta 3$ -АР на регуляцию сократимости предсердий у мышей с воспалением, смоделированным внутрибрюшным введением ЛПС (2мг/кг, за 12 часов до эксперимента)

Материалы и методы. Сократимость изолированных предсердий регистрировали на четырехканальной установке (Tissue Bath System). Проводилась оценка эффекта неселективной активации β -АР изопротеренолом (10-100 нм), эффектов активации $\beta 3$ -АР (BRL, 100 нм) и их блокирования (L-74,100 нм), а также действие селективных $\beta 1$ - и $\beta 2$ -агонистов. При помощи иммунофлуоресцентного анализа сравнивали распределение $\beta 1$ -АР и $\beta 3$ -АР у контрольных мышей и мышей, получавших ЛПС.

Результаты. Обнаружилось, что у мышей, получавших ЛПС, инотропная реакция предсердий на изопреналин (10-100 нм) и добутамин (1-30мкМ) была значительно снижена, в то же время реакция на фенотерол (5-50мкМ) (селективный агонист $\beta 2$ -АР) не менялась в сравнении с контрольными мышами. Активация $\beta 3$ -АР (BRL, 10-100 нм) и их блокирование (L-74,100 нм) вызывало более выраженный эффект у мышей, получавших ЛПС, по сравнению с контрольными. При анализе с использованием специфических антител иммуноэкспрессии на мембране кардиомиоцитов было выявлено снижение доли $\beta 1$ -АР и увеличение доли $\beta 3$ -АР после введения ЛПС.

Выводы. Исходя из вышесказанного, одним из механизмов подавления положительной инотропной реакции предсердий при индукции воспаления может быть угнетение $\beta 1$ -АР и усиление $\beta 3$ -АР- сигнализации.

Источники и литература

- 1) Dessy, C. Endothelial beta3-adrenoceptors mediate vasorelaxation of human coronary microarteries through nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization // Circulation. 2004, №110(8). p. 948–954.
- 2) Gauthier, C. Functional beta3-adrenoceptor in the human heart // The Journal of clinical investigation. 1996, №98(2). p. 556–562.