

Абрамов А. А., Лакомкин В. Л., Просвирнин А. В., Лукошкова Е. В., Капелько В. И.  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПОД ВЛИЯНИЕМ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО АНТИОКСИДАНТА ПЛАСТОМИТИНА ПРИ ДОКСОРУБИЦИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, систолическая дисфункция, сократимость миокарда, диастолический объем.  
Ссылка для цитирования: Абрамов А. А., Лакомкин В. Л., Просвирнин А. В., Лукошкова Е. В., Капелько В. И. Улучшение функции сердца под влиянием митохондриального антиоксиданта пластомитина при доксорубициновой кардиомиопатии. *Кардиология*. 2019;59(6):35–41.

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выяснить, может ли применение митохондриального антиоксиданта пластомитина повлиять на развитие систолической дисфункции, возникающей у крыс после 4-недельного применения доксорубицина (2 мг/кг ежедневно). **Материалы и методы.** В работе использовали самцов крыс линии Wistar массой 320–380 г. Эхокардиографию проводили на приборе Vevo 1100 с линейным датчиком 13–24 МГц. Инвазивное исследование сократительной функции сердца выполняли при помощи стандартного PV-катетера FTH-1912B-8018, усилителя ADV500, а также АЦП PowerLab 4/35 с программой LabChart 8.1. Крыс наркотизировали препаратом золетил 100 (5 мг/кг). **Результаты.** При эхокардиографии у крыс через 8 нед от начала применения доксорубицина выявлена систолическая дисфункция со снижением фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) на 32%. В сердцах крыс, которым одновременно с доксорубицином вводили пластомитин (0,32 мг/кг ежедневно), получено достоверное повышение фракции выброса и фракции укорочения по сравнению с таковыми в группе доксорубицина, и эти показатели были сопоставимы с контрольными. В опытах с одновременной регистрацией давления и объема ЛЖ было установлено, что сердца всех крыс, получавших доксорубицин, характеризовались снижением сократимости миокарда на 33%, лежавшим в основе сниженной ударной работы на 40%, при сохранении нормального минутного объема. Такая компенсация в опытах с изолированным введением доксорубицина достигалась посредством значительного снижения периферического сопротивления, замедления расслабления миокарда и увеличения периода наполнения ЛЖ при длительной диастолической паузе (частота сокращений была замедлена на 23%). В опытах с одновременным применением доксорубицина и пластомитина компенсация осуществлялась при сохранении параметров сократимости и расслабимости миокарда, частоты сокращений и периферического сопротивления. Данный способ компенсации более выгоден для организма, поскольку при этом не нарушается снабжение органов и тканей кислородом, а при равной частоте сокращений группа пластомитина имела фракции укорочения и выброса, не отличавшиеся от контроля и значительно превосходившие соответствующие величины в группе изолированного введения доксорубицина. **Выводы.** Результаты позволяют прийти к заключению, что применение пластомитина в сочетании с доксорубицином предупреждает развитие систолической дисфункции, вызываемой доксорубицином.

Abramov A. A., Lakomkin V. L., Prosvirnin A. V., Lukoshkova E. V., Kapelko V. I.  
National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

## MITOCHONDRIAL ANTIOXIDANT PLASTOMITIN IMPROVES CARDIAC FUNCTION IN DOXORUBICIN-INDUCED CARDIOMYOPATHY

Keywords: chronic heart failure; systolic dysfunction; myocardial contractility; diastolic volume.

For citation: Abramov A. A., Lakomkin V. L., Prosvirnin A. V., Lukoshkova E. V., Kapelko V. I. Mitochondrial Antioxidant Plastomitin Improves Cardiac Function in Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *Kardiologiia*. 2019;59(6):35–41.

### SUMMARY

**The aim** of the study was to ascertain whether the use of plastomitin, the mitochondrial antioxidant, can affect the development of systolic dysfunction that occurs in rats after 4 weeks of doxorubicin treatment (2 mg/kg weekly). **Materials and methods.** Male Wistar rats weighing 320–380 g were used in this work. Echocardiographic study was carried out using Vevo 1100 with linear probe 13–24 MHz frequency. **Results.** Echocardiographic study of rats through 8 weeks from the beginning of doxorubicin treatment showed the presence of systolic dysfunction with decrease of ejection fraction of the left ventricle (LV) by 32%. Hearts of rats, to which plastomitin (0.32 mg/kg daily) was administered simultaneously with doxorubicin, showed significantly increased ejection fraction and shortening fraction as compared with doxorubicin group, and these values were close to the control. In experiments with simultaneous registration of LV pressure and volume, it was found that the hearts of all rats treated with doxorubicin showed

reduced contractility index and stroke work, while maintaining normal cardiac output. Such compensation in experiments with treatment with doxorubicin alone was achieved through significant reduction in the peripheral resistance, slowing of myocardial relaxation, and facilitation of LV diastolic filling during prolonged diastolic pause (the heart rate was slowed by 23%). In experiments with simultaneous application of doxorubicin and plastomitin, the compensation was achieved through preservation of myocardial contractility and relaxability, the heart rate and peripheral resistance. This method of compensation is more beneficial for the body, because it does not restrict the supply of organs and tissues with oxygen, and has significant advantage over doxorubicin group at equal heart rate. *Conclusion.* The results allow to conclude that the use of plastomitin together with doxorubicin prevents the development of doxorubicin-induced systolic dysfunction.

**Information about the corresponding author:** Abramov Alexander A. – researcher. E-mail: ferk\_88@list.ru

Успешное применение противоопухолевых антибиотиков – антрациклинов, в частности доксорубицина, в последние годы привело к существенному повышению выживаемости онкологических больных. В связи с этим увеличилось число больных с отсроченным кардиотоксическим действием, проявляющимся в виде систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Этот симптомокомплекс получил название антрациклиновой кардиомиопатии.

Окислительный стресс в миокарде представляет обязательный компонент патогенеза этой кардиомиопатии [1, 2]. Полагают, что нарушение начального комплекса электронно-транспортной цепи и окисления цитоплазматического NADH способствует переносу электронов на молекулу доксорубицина с последующим аутоокислением семихинонов [3]. В настоящее время единственным клинически эффективным средством снижения кардиотоксичности доксорубицина является дексразоксан [4, 5], действие которого реализуется через связывание железа в кардиомиоцитах, что снижает интенсивность свободнорадикального окисления. Однако этот препарат недостаточно специфичен, он оказывает общее антиоксидантное действие, в то время как основным источником активных форм кислорода в кардиомиоцитах служат митохондрии. В связи с этим интересны попытки использовать ионы трифенилфосфония в качестве «проводника» антиоксидантных молекул в митохондрии, сделанные в цикле работ под руководством В. П. Скулачева. В частности, показано, что использование комплекса пластохинона с трифенилфосфонием (препарат SkQ1, пластомитин) значительно превосходит антиокислительное действие подобного препарата с трифенилфосфонием, в котором действующим веществом является коэнзим Q [6]. Механизм действия пластомитина на функциональные свойства миокарда реализуется через митохондрии непосредственно путем его встраивания в электронно-транспортную цепь вместо убихинона (коэнзима Q10). Поскольку пластохинон, выполняющий в растительных клетках ту же функцию, что убихинон в животных клетках, и существующий при высоком напряжении кислорода, обладает гораздо более мощным антиокислительным потенциалом, его

эффективность в животных клетках значительно превышает эффект коэнзима Q10, что показано ранее [6].

Препарат SkQ1 значительно уменьшал аритмии, вызванные пероксидом водорода [7] или адреналином [8], а также размеры инфаркта миокарда при ишемии и реперфузии [7], и улучшал восстановление функции сердца после ишемии-реперфузии [9]. Однако исследование с применением митохондриальных антиоксидантов при ХСН нам найти не удалось. В связи с этим целью данной работы состояла в попытке уменьшения повреждений метаболизма и функции сердца, возникающих при длительном применении доксорубицина, посредством одновременного введения в организм препарата SkQ1.

## Материалы и методы

В работе использованы крысы-самцы линии Wistar массой 320–380 г. Исследование выполнено в соответствии с Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных (1985) и Хельсинкской декларацией (2000). Животные были разделены на 2 группы: 20 крыс получали подкожно доксорубицин 2 мг/кг еженедельно на протяжении 4 нед, а 10 – наряду с доксорубицином также подкожно получали препарат пластомитин (SkQ1 в 50% водном пропиленгликоле, 0,32 мг/кг ежедневно), предоставленный НИИ митохондриологии МГУ им. М. В. Ломоносова. Контролем служили 10 крыс, получавших изотонический раствор натрия хлорида. Перед началом введения доксорубицина и через 8 нед у всех крыс была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ), на 9–10-й неделе проведено инвазивное исследование.

Трансторакальная ЭхоКГ выполнена на аппарате Vevo 1100. Использовали линейный датчик 24–13 МГц с максимальной глубиной лоцирования 30 мм. У крыс под золевым наркозом (5 мг/кг) для получения изображений сердца использовали парастернальный доступ по короткой и длинной осям. В В-режиме измеряли диастолические и систолические размеры, на их основе рассчитывали объем ЛЖ в диастоле и систоле, толщину стенок, а также фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. В М-режиме непрерывной волновой доплерографии оценивали поток через митральный клапан и отношение E/a (отношение скорости быстрого и медленного наполнения ЛЖ).

Инвазивное исследование сократительной функции сердца выполняли при помощи стандартного PV-катетера FTH-1912B-8018, усилителя ADV500, а также АЦП PowerLab 4/35 с программой LabChart 8.1. Крыс наркотизировали препаратом золетил 100 (5 мг/кг), и ЛЖ катетеризировали через правую сонную артерию PV-катетером, а яремную вену – полиэтиленовым катетером PE-90. Перед введением катетера в ЛЖ из артерии забирали около 1 мл крови, и в этом объеме определяли удельное сопротивление крови калиброванным катетером, после чего кровь возвращали в систему. Регистрацию параметров гемодинамики начинали после поиска оптимального места расположения измерительного катетера в желудочке путем перемещения вдоль длинной оси желудочка. Запись исходного состояния осуществляли 2–3 раза с многократной (n=10–41) записью параметров, на основании которых программа автоматически вычисляла средние величины более 20 параметров, характеризующих функцию сердца. Помимо этих расчетных данных, определяемых системой, рассчитывали индекс сократимости посредством деления максимальной скорости развития давления на величину давления в момент максимума скорости и индекс расслабления посредством деления максимальной скорости снижения давления на величину развиваемого давления [10]. Показатель диастолической упругости ЛЖ рассчитывали посредством деления давления в ЛЖ в конце систолы на величину его наполнения, которая равна ударному объему [11].

Результаты представлены как  $M \pm SEM$ . Для статистической обработки результатов измерений использовали вычислительные алгоритмы лицензионной программы GraphPad Prism (версия 8.0.1). Статистический пакет этой программы позволяет эффективно анализировать результаты множественных сравнений, выполняя как дисперсионный (ANOVA) анализ, так и оценку достоверно-

сти различий средних величин измеряемых параметров с учетом множественности сравнений.

## Результаты

Исходные эхокардиографические показатели в разных группах были хорошо сопоставимы, что свидетельствует об однородности групп и стабильности измерений. Через 8 нед крысы в контрольной группе прибавили в массу тела на 25%, при этом частота сокращений сердца (ЧСС), размер и объем ЛЖ не изменились, но фракция укорочения (ФУ) и ФВ достоверно снизились на 13%. Отношение E/a, характеризующее скорость быстрого наполнения ЛЖ, повысилось на 14% (табл. 1).

Получавшие доксорубин крысы перестали набирать массу, их масса и ЧСС остались прежними. Однако ЛЖ претерпел некоторое ремоделирование – конечный диастолический размер (КДР) увеличился, но конечный диастолический объем (КДО) остался прежним, что свидетельствует о приобретении ЛЖ более сферической формы. При этом ФУ и ФВ снизились на 43 и 32% соответственно. Это снижение по степени превышало аналогичное изменение в контрольной группе, поэтому данные показатели были ниже адекватного контроля на 21–22%, т. е. имелась систолическая дисфункция.

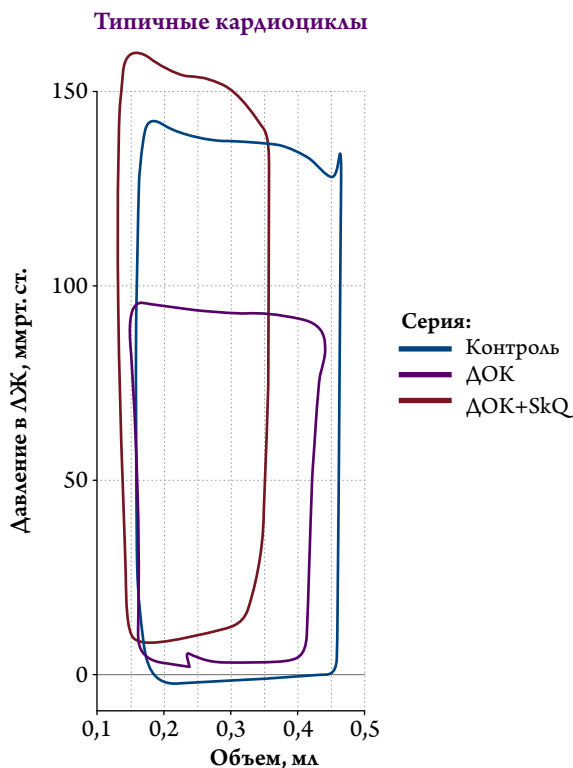
Группа крыс, получавших пластомитин вместе с доксорубином, также характеризовалась меньшим приростом массы по сравнению с контролем, тем не менее масса этих крыс превышала аналогичный показатель в группе животных, получавших только доксорубин. Остальные показатели изменялись однонаправленно с показателями в группе доксорубина, но ФВ и ФУ значительно превышали таковые в группе доксорубина и практически не отличались от контрольного уровня (см. табл. 1). Таким образом, применение пластомитина в сочетании с доксорубином предотвратило развитие систолической дисфункции.

**Таблица 1.** Эхокардиографические показатели функции сердца крыс до и через 8 нед с начала введения доксорубина и доксорубина + пластомитина

Показатель	Исходно			Через 8 нед		
	контроль	доксорубин	доксорубин + пластомитин	контроль	доксорубин	доксорубин + пластомитин
Число крыс	10	12	12	10	12	12
Масса, г	352±6	353±7	343±5	440±15 <sup>##</sup>	354±9 <sup>***</sup>	383±6 <sup>#####SS</sup>
ЧСС, уд/мин	472±7	470±7	434±13	450±6 <sup>#</sup>	433±5 <sup>#</sup>	444±7
КДР, см	0,65±0,02	0,65±0,01	0,63±0,01	0,66±0,03	0,71±0,01 <sup>#</sup>	0,69±0,01 <sup>##</sup>
ФУ, %	49±0,5	48±1	47±0,5	42±1,6 <sup>###</sup>	33±2 <sup>###</sup>	39±1,4 <sup>##SS</sup>
КДО, мл	0,27±0,02	0,24±0,01	0,23±0,01	0,28±0,02	0,21±0,01 <sup>**</sup>	0,19±0,01 <sup>**</sup>
ФВ, %	82±1	81±2	80±1	71±2,6 <sup>###</sup>	55±2,5 <sup>#####</sup>	67±2,4 <sup>##SS</sup>
E/a	2,08±0,05	2,20±0,06	2,18±0,03	2,37±0,14 <sup>#</sup>	2,26±0,04	2,12±0,08

ЧСС – частота сокращений сердца; КДР – конечный диастолический размер; ФУ – фракция укорочения; КДО – конечный диастолический объем; ФВ – фракция выброса; E/a – отношение скорости быстрого и медленного наполнения ЛЖ. \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001 – по сравнению с 8-недельным контролем; # – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001 – по сравнению с исходным уровнем (парный критерий); <sup>S</sup> – p<0,05, <sup>SS</sup> – p<0,01 – по сравнению с группой, получавшей доксорубин в течение 8 нед.

**Рисунок 1.** Типичные кривые соотношения объема ЛЖ и давления в нем в ходе сердечного цикла в группах контроля (сплошная линия), доксорубицина (пунктир) и доксорубицина с пластомитином (штрих-пунктир)



ЛЖ – левый желудочек; ДОК – доксорубицин; SkQ – SkQ1 (пластомитин)

Более детальный анализ механических свойств ЛЖ был выполнен при катетеризации ЛЖ в условиях острого опыта при закрытой грудной клетке и естественном дыхании (рис. 1; табл. 2 и 3). Примененный в данной работе

метод катетеризации ЛЖ позволил определить соотношение объема и давления в ходе сердечного цикла в каждом опыте. Типичные кардиоциклы в каждой из групп представлены на рис. 1. Видно, что в группе доксорубицина развиваемое давление в начале и конце систолы значительно ниже, чем в контроле, при относительно одинаковом КДО. Опыт из группы пластомитина отличается высоким давлением, но меньшим КДО.

В среднем группа крыс, получавших только доксорубицин, отличалась от контроля достоверно сниженной ЧСС на 23% при сохраненном минутном объеме. КДО ЛЖ не изменился, но ФВ была снижена на 25%. Причиной этого стала сниженная сила сокращения – индекс сократимости и максимальное развиваемое давление были снижены на 33 и 18% соответственно, а максимальная скорость развития давления – более чем в 2 раза. При этом максимальная скорость выброса достоверно не изменялась, вероятно, потому, что выброс начинался при сниженном давлении в аорте. Об этом можно судить по снижению на 23% давлению в ЛЖ в момент максимальной скорости развития давления, этот момент обычно предшествует открытию аортальных клапанов. Кроме того, на 35% был снижен показатель упругости артерий, отражающий тонус артериальной системы. Естественно, была снижена и ударная работа сердца на 40%, а произведение систолического давления на ЧСС – на 33%. Конечное диастолическое давление в ЛЖ было увеличено в 2 раза, что также отражает наличие ХСН.

Группа крыс, получавших пластомитин вместе с доксорубицином, в большинстве опытов не имела систолическую дисфункцию, о чем свидетельствует нормальная ФВ. Кроме того, ЧСС и показатели сократительной функции

**Таблица 2.** Гемодинамические и систолические показатели сердца крыс, получавших либо доксорубицин, либо доксорубицин и пластомитин

Показатель	Контроль	Доксорубицин	Доксорубицин + пластомитин
Число опытов	8	10	6
Минутный объем, мл/мин	113±12	96±11	102±8
ЧСС, уд/мин	359±5	277±18***	372±15**
КДО, мл	0,46±0,03	0,51±0,04	0,42±0,03
ФВ, %	64±3	48±6*	70±6
Максимальное развиваемое давление, мм рт. ст.	137±5	113±7**	139±8#
Максимальная скорость развития давления, мм рт. ст./с	10 860±1468	6 330±833*	10 770±594**
Индекс сократимости, с <sup>-1</sup>	132±10	88±3**	111±5#
Давление в момент максимума dP/dt, мм рт. ст.	95±4	73±5**	97±5#
Работа сердца, мм рт. ст. · мл	45,3±3,4	27,4±3,4**	31,1±2,1*
Индекс развития силы, мм рт. ст./мин × 1000	49,4±2,2	32,9±2,4**	52,1±4,1**
КДД, мм рт. ст.	4,5±1,2	9,4±2,0	7,2±2,2
Максимальная скорость выброса, мл/мин	8,8±1,2	7,5±0,9	7,8±1,4
Упругость артерий Ea, мм рт. ст./мкл	0,46±0,06	0,30±0,031*	0,51±0,07#

Индекс развития силы – произведение систолического давления в ЛЖ и ЧСС. ЧСС – частота сокращений сердца; КДО – конечный диастолический объем; КДД – конечное диастолическое давление; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек. \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001 – по сравнению с контролем; # – p<0,05, ## – p<0,01 – по сравнению с группой доксорубицина.

Таблица 3. Диастолические показатели сердца крыс, получавших доксорубин или доксорубин и пластомитин

Показатель	Контроль	Доксорубин	Доксорубин + пластомитин
Число опытов	8	12	6
Максимальная скорость снижения давления, мм рт. ст./с	8230±1145	4330±608**	8490±2262**#
Индекс расслабления, с <sup>-1</sup>	57±5	39±4**	66±3###
Константа времени расслабления (тау), мс	11,6±1,0	20,2±3,1*	12,1±0,7#
Минимальное давление в ЛЖ, мм рт. ст.	1,7±1,1	4,8±1,7	4,3±2,0
КСО ЛЖ, мл	0,16±0,02	0,15±0,03	0,15±0,03
Максимальная скорость наполнения ЛЖ, мл/с	9,3±1,0	10,2±1,4	8,5±1,1
Диастолическая упругость ЛЖ, мм рт. ст./мл	1,26±0,48	0,67±0,13	1,1±0,24

КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек. \* – p<0,05, \*\* – p<0,01 – Доксорубин vs. Контроль; # – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001 – Доксорубин + Пластомитин vs. Доксорубин.

ЛЖ почти не отличались от контрольных и значительно превышали показатели в группе доксорубина. Тем не менее из-за уменьшенного КДО работа ЛЖ была снижена на 31%.

При анализе диастолической фазы (см. табл. 3) группа пластомитина характеризовалась полной нормализацией индекса расслабления и константы времени расслабления, в то время как в группе доксорубина эти показатели свидетельствовали о значительном замедлении расслабления миокарда. В то же время другие показатели диастолы были примерно такими же, как и в группе доксорубина.

### Обсуждение

Основной результат, полученный в данной работе, состоит в том, что применение пластомитина в сочетании с доксорубином позволило поддержать сократительную функцию миокарда. Это выражалось в предотвращении систолической дисфункции и сохранении нормальной ЧСС, расслабимости и сократимости миокарда.

Обе группы получавших доксорубин крыс характеризовались нормальным минутным объемом и максимальной скоростью выброса из ЛЖ, т.е. показатели насосной функции были адекватны запросам организма. Но эта нормализация в условиях острого опыта достигалась разными способами. Кардиомиопатия, возникавшая в результате длительного действия доксорубина, характеризовалась мобилизацией следующих 4 факторов компенсации:

1. Снижение периферического сопротивления, признаками которого служат сниженная упругость артерий (Еа) и низкое давление в ЛЖ в начале и конце фазы изгнания. Снижение постнагрузки – один из первых факторов, включаемых системой кровообращения при ослаблении сократимости миокарда. Таким образом, система кровообращения подстраивается под сниженные сократительные возможности ЛЖ;
2. Снижение ЧСС, обеспечивавшее увеличение диастолической паузы. Это способствует более полному наполнению ЛЖ и тем самым – увеличению ударного объема;

3. Замедление расслабления миокарда. При этом феномене, наблюдаемом при многих видах патологии сердца [11], происходит удлинение активного состояния миофибрилл, которое в известной мере помогает ослабленному ЛЖ формировать должный ударный объем;
4. Повышение давления в малом круге. Об этом свидетельствуют косвенные признаки – сохранение на контрольном уровне величины Е/а при ЭхоКГ и максимальной скорости наполнения ЛЖ при катетеризации.

Очевидно, что скорость наполнения ЛЖ определяется, прежде всего, градиентом давления между легочными венами и давлением в ЛЖ в начале диастолы. Поскольку последняя величина при доксорубиновой кардиомиопатии значительно повышена, логично предположить, что столь же повышенным должно быть давление и в легочных венах, а следовательно, и во всем малом круге. Действительно, легочная гипертензия в клинике является практически обязательным симптомом для больных с диастолической или систолической дисфункцией [12–14]. Она представляет открытый В.В. Париным [15] реципрокный механизм регуляции системы кровообращения, направленный прямо на повышение притока к ЛЖ, а косвенно – на повышение давления в большом круге с последующей нормализацией давления в малом круге.

Кардиомиопатия, возникшая в результате сочетанного применения доксорубина и пластомитина, характеризовалась полным отсутствием указанных компенсаторных факторов – периферическое сопротивление, ЧСС, индексы расслабимости миокарда оставались в пределах нормы. Поддержание насосной функции при данной форме ХСН обеспечивалось сохранением нормального уровня развития давления и ЧСС. Тем не менее ударная работа осталась сниженной, как и в группе с применением одного доксорубина, из-за меньшего ударного объема вследствие сниженного КДО по сравнению не только с контролем, но и с группой доксорубина.

Известно, что реализация диастолы включает как активный, так и пассивный компоненты [16]. Роль последнего выполняет диастолическая упругость, которая в физиологическом диапазоне объема ЛЖ опреде-

ляется состоянием титина – наибольшего (по молекулярному весу) белка в миокарде. Его пружиноподобная структура обеспечивает упругое возвращение сокращенных миофибрилл в расслабленное состояние даже в отсутствие растягивающей силы, как например, в изолированных кардиомиоцитах. В фосфорилированном состоянии титин более растяжим. Обычно соотношение растяжимой формы N2BA к упругой форме N2B в миокарде равно примерно 35:65% [17]. Форма N2B характерна для скелетных мышц, которые лишены свойства растяжения, поскольку волокна всегда находятся при оптимальной длине. В миокарде же, волокна которого должны растягиваться в зависимости от действующего диастолического давления, растяжимая форма титина играет значительную роль. Можно предполагать, что именно такой переход характерен для обеих групп кардиомиопатии, но в группе доксорубина его действие проявилось сильнее из-за увеличенного времени наполнения ЛЖ.

Результаты ЭхоКГ, при которой ЧСС в обеих группах была одинаковой, поддерживают такое предположение – и ФВ, и ФУ были достоверно выше в группе пластомитина. Рассматриваемый способ компенсации более выгоден для организма, поскольку сохранение нормального уровня артериального давления (АД) позволяет снабжать все органы кислородом и субстратами в достаточной мере, в то время как в отсутствие пластомитина значительно сниженное АД, безусловно, ограничивает это снабжение.

Сохранение нормальной сократимости и расслабимости миокарда, позволяющее системе поддерживать нормальный уровень АД, является основным фактором действия пластомитина. Оно проявлялось и в опытах на изолированном сердце контрольных животных – ранее было установлено, что длительное применение препарата SkQ1 в умеренной дозировке 0,5–5 нМ/кг повышало индекс расслабления изолированного сердца нормальных крыс и снижало тонус артериальных сосудов [18]. Следует отметить, что показатели расслабимости миокарда были повышены по сравнению с таковыми в группе доксорубина в 1,5–2 раза, в то время как индекс сократимости – всего на 24%. Это соответствует установленной ранее закономерности, согласно которой изменения расслабимости миокарда при естественных и патологи-

ческих нагрузках по степени превышают изменения его сократимости [19]. В основе этого феномена лежит зависимость величины выброса  $Ca^{2+}$  из саркоплазматической сети при возбуждении от количества поглощенного  $Ca^{2+}$  во время расслабления.

Стабилизирующее действие пластомитина на функциональные свойства миокарда, по-видимому, реализуется через митохондрии – основную мишень токсического действия доксорубина. Естественно предполагать, что основное защитное действие пластомитина на митохондрии кардиомиоцитов наиболее полно реализуется на поверхностно расположенные митохондрии – субсарколеммные, отличающиеся наиболее высоким содержанием белков (около 50% всего количества) и высокой скоростью синтеза белков [20]. Эти митохондрии отличаются повышенной чувствительностью к физическим нагрузкам и окислительному стрессу. Они тесно контактируют с мембранами саркоплазматической сети и, вероятно, обеспечивают энергией процесс сопряжения возбуждения с сокращением. Защитное действие пластохинона, наблюдаемое в наших опытах при окислительном стрессе или действии адреналина, лучше проявлялось именно в предотвращении аритмий [6–9]. Интерфибрилярные митохондрии, расположенные глубже, отличаются наиболее высокой скоростью дыхания и синтеза АТФ, что вполне объяснимо необходимостью поставлять большие количества АТФ в саркомеры [21]. Поэтому они в большей степени могут страдать при длительном действии доксорубина, что проявляется развитием субконтрактуры миокарда и повышением диастолического давления в ЛЖ.

## Заключение

Пластомитин – новый антиоксидант митохондриально направленного действия – предотвращал развитие систолической дисфункции у крыс, вызванной кардиотоксическим действием доксорубина.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-015-00271.*

*Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.*

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mitry MA, Edwards JG. Doxorubicin induced heart failure: Phenotype and molecular mechanisms. *IJC Heart & Vasculature*. 2016;10:17–24. DOI: 10.1016/j.ijcha.2015.11.004
- Singal PK, Iiskovic N, Li T, Kumar D. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1997;11(12):931–6. PMID: 9337145
- Nohl H, Gille L, Staniek K. The exogenous NADH dehydrogenase of heart mitochondria is the key enzyme responsible for selective cardiotoxicity of anthracyclines. *Zeitschrift Fur Naturforschung, C, Journal of Biosciences*. 1998;53(3–4):279–85. PMID: 9618942
- Payne DL, Nohria A. Prevention of Chemotherapy Induced Cardiomyopathy. *Current Heart Failure Reports*. 2017;14(5):398–403. DOI: 10.1007/s11897-017-0353-9

5. Jirkovský E, Jirkovská A, Bureš J, Chládek J, Lenčová O, Stariat J et al. Pharmacokinetics of the Cardioprotective Drug Dexrazoxane and Its Active Metabolite ADR-925 with Focus on Cardiomyocytes and the Heart. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2018;364(3):433–46. DOI: 10.1124/jpet.117.244848
6. Skulachev VP, Anisimov VN, Antonenko YN, Bakeeva LE, Chernyak BV, Elichev VP et al. An attempt to prevent senescence: A mitochondrial approach. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*. 2009;1787(5):437–61. DOI: 10.1016/j.bba-bio.2008.12.008
7. Bakeeva LE, Barskov IV, Egorov MV, Isaev NK, Kapelko VI, Kazachenko AV et al. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 2. Treatment of some ROS- and age-related diseases (heart arrhythmia, heart infarctions, kidney ischemia, and stroke). *Biochemistry*. 2008;73(12):1288–99. [Russian: Bakeeva Л.Е., Барсков И.В., Егоров М.В., Исаев Н.К., Капелько В.И., Казаченко А.В. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. Терапия некоторых старческих патологий, опосредованных АФК (сердечной аритмии, инфарктов сердца и почки и инсульта головного мозга). *Биохимия*. 2008;73(12):1607–21.] PMID: 19120015
8. Lakomkin VL, Abramov AA, Kapel'ko VI. Mitochondrial antioxidant SkQ1 decreases intensity of ventricular arrhythmias caused by epinephrine. *Kardiologiya*. 2011;51(11):60–4. [Russian: Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Капелько В.И. Митохондриальный антиоксидант SkQ1 уменьшает интенсивность желудочковых аритмий, вызванных адреналином. *Кардиология*. 2011;51(11):69–73.] PMID: 22117772
9. Lakomkin VL, Kapel'ko VI. Protective effect of mitochondrial antioxidant SkQ1 at cardiac ischemia and reperfusion. *Kardiologiya*. 2009;49(10):55–60. [Russian: Лакомкин В.Л., Капелько В.И. Защитный эффект митохондриального антиоксиданта SkQ1 при ишемии и реперфузии сердца. *Кардиология*. 2009;49(10):55–60.] PMID: 19845521
10. Orlova TR, Kapel'ko VI. Rate constants of left ventricular relaxation: the effect of inotropic and mechanical factors. *Kardiologiya*. 1986;26(6):79–83. [Russian: Капелько В.И., Орлова Т.Р. Константы скорости расслабления левого желудочка: влияние механических и инотропных факторов. *Кардиология*. 1986;26(6):79–82.] PMID: 3761810
11. Kapel'ko V.I., Popovich M.I. *Metabolic and functional basis of experimental cardiomyopathies*. –Kishinev: Shtiintsa, 1990. –205p. [Russian: Капелько В.И., Попович М.И. *Метаболические и функциональные основы экспериментальных кардиомиопатий*. –Кишинев: Штиинца, 1990. - 205с]. ISBN 978-5-376-00752-5
12. Farr G, Shah K, Markley R, Abbate A, Salloum FN, Grinnan D. Development of Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2016;59(1):52–8. DOI: 10.1016/j.pcad.2016.06.002
13. Vachiéry J-L, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V et al. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25):D100–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.033
14. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(13):1119–26. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.051
15. Parin VV. The rôle of pulmonary vessels in the reflex control of the blood circulation. *Circulation in the norm and pathology*. –М.:Science, 1974. –343p. [Russian: Парин В.В. Роль легочных сосудов в рефлексорной регуляции кровообращения. *Избранные труды*. Том 1. Кровообращение в норме и патологии. –М.: Наука, 1974. – 343с]
16. Borlaug BA, Kass DA. Mechanisms of Diastolic Dysfunction in Heart Failure. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2006;16(8):273–9. DOI: 10.1016/j.tcm.2006.05.003
17. Linke W. Sense and stretchability: The role of titin and titin-associated proteins in myocardial stress-sensing and mechanical dysfunction. *Cardiovascular Research*. 2008;77(4):637–48. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.03.029
18. Lakomkin V.L., Kapel'ko V.I. The effect of prolonged administration of mitochondrial antioxidant SkQ1 on the cardiac contractile function. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2012;7(2):35–40. [Russian: Лакомкин В.Л., Капелько В.И. Влияние длительного назначения митохондриального антиоксиданта SkQ1 на сократительную функцию изолированного сердца. *Кардиологический вестник*. 2012;7(2):35–40]
19. Kapel'ko VI, Gorina MS. Cationic regulation of myocardial contraction and relaxation when contraction frequency is increased. *Biulleten' Vsesoiuznogo kardiologicheskogo nauchnogo tsentra AMN SSSR*. 1984;7(1):26–31. [Russian: Капелько В.И., Горина М.С. Катионная регуляция сокращения и релаксации миокарда при увеличении частоты сокращений. *Бюллетень всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР*. 1984;7(1):26–31.] PMID: 6234003
20. Boengler K, Kosiol M, Mayr M, Schulz R, Rohrbach S. Mitochondria and ageing: role in heart, skeletal muscle and adipose tissue: Mitochondria and ageing. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017;8(3):349–69. DOI: 10.1002/jcsm.12178
21. Schwarzer M, Schreppe A, Amorim PA, Osterholt M, Doenst T. Pressure overload differentially affects respiratory capacity in inter-fibrillar and subsarcolemmal mitochondria. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2013;304(4):H529–37. DOI: 10.1152/ajpheart.00699.2012

Поступила 20.12.18 (Received 20.12.18)