

ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА СТРАТЕГИЮ АДАПТАЦИИ КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬЮ В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ УШИБА СЕРДЦА

Антон Борисович Приймак^{1✉}, Ольга Валентиновна Корпачева²,
Александр Николаевич Золотов³, Евгения Игоревна Ключникова⁴

^{1, 2, 3, 4}Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

¹prima-macter@yandex.ru[✉], <http://orcid.org/0000-0003-0063-3433>

²olgakor@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6110-3933>

³azolotov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6775-323X>

⁴jeteremisa_04@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4606-3173>

Аннотация. Цель – оценить влияние блокады минералокортикоидных рецепторов на стратегию адаптации крыс с различной исходной стрессоустойчивостью в посттравматическом периоде ушиба сердца. **Материалы и методы.** При помощи тестов принудительного плавания Порсолта и «Открытое поле» оценивали исходную стрессоустойчивость животных. В каждой категории крыс (низко-, средне- и высокоустойчивые) формировали по 3 группы: контрольную, ушиб сердца, ушиб сердца + эплеренон. Ушиб сердца моделировали с помощью оригинального устройства. Эплеренон вводили в течение 10 дней до моделирования травмы в дозе 100 мг/кг/сут внутрь. Через 24 часа после моделирования ушиба сердца и в контроле измеряли ректальную температуру, в крови определяли уровни кортикостерона, общего белка, альбуминов, триглицеридов, глюкозы, молочной кислоты, подсчитывали общее количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, рассчитывали лейкоцитарные индексы. В ткани миокарда определяли общую антиоксидантную способность и содержание восстановленного глутатиона. Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики и сравнения выборок (U-критерий Манна – Уитни). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. **Результаты.** В посттравматическом периоде ушиба сердца у низко- и среднеустойчивых крыс, получавших эплеренон, регистрировались достоверно более низкие уровни кортикостерона, триглицеридов, глюкозы, молочной кислоты в плазме крови, а также более высокие значения показателей общей антиоксидантной способности и содержания восстановленного глутатиона в миокарде по сравнению с группой без фармакологической коррекции. Общее количество лейкоцитов, процентное содержание сегментоядерных, палочкоядерных нейтрофилов и значения индекса ядерного сдвига у животных, получавших эплеренон, были статистически значимо ниже по сравнению с группой без применения препарата. Описанные эффекты эплеренона, вероятно, реализуются за счет прямого кардиопротекторного эффекта, связанного с уменьшением продукции свободных радикалов, а также опосредуются снижением пред- и постнагрузки на сердце.

Ключевые слова: экспериментальный ушиб сердца, стрессоустойчивость, стратегии адаптации, эплеренон
Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Приймак А. Б., Корпачева О. В., Золотов А. Н., Ключникова Е. И. Влияние блокады минералокортикоидных рецепторов на стратегию адаптации крыс с различной стрессоустойчивостью в посттравматическом периоде ушиба сердца // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 3 (53). С. 74–82. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-74-82.

ВВЕДЕНИЕ

Выполненные ранее исследования показали, что в посттравматическом периоде экспериментально-го ушиба сердца развивается резистентная стратегия адаптации вне зависимости от исходной стрессоустойчивости крыс [1]. В рамках этой стратегии в поврежденном миокарде развиваются оксидативный стресс, снижение мощности систем антиоксидантной защиты, истощаются запасы восстановленного

глутатиона в кардиомиоцитах. При этом у животных с низкой устойчивостью к стрессу наблюдается максимальная выраженность метаболических нарушений, что может быть одним из факторов неблагоприятного течения и исхода тупой травмы сердца.

По данным литературы, повышенный уровень альдостерона коррелирует с ухудшением сердечной функции и неблагоприятными клиническими исходами [2],

способствуя развитию и прогрессированию ремоделирования желудочков [3]. При этом средства, влияющие на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в том числе блокаторы минералокортикоидных рецепторов (МР) широко применяются в терапии болезней сердечно-сосудистой системы.

Использование блокаторов МР может минимизировать негативное действие избытка альдостерона на функционирование сердечно-сосудистой системы. Влияние блокаторов МР на процессы восстановления и защиты миокарда активно исследуется при ишемических (инфаркт миокарда) и реперфузионных повреждениях миокарда, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии. Доказана способность блокаторов МР снижать преднагрузку на сердце, оказывать кардиопротективный и антиарит-

мический эффекты [4, 5]. Однако влияние блокады МР на течение посттравматического периода экспериментального ушиба сердца не изучалось.

Цель – оценить влияние селективного блокатора минералокортикоидных рецепторов эплеренона на стратегию адаптации крыс с различной исходной стрессоустойчивостью в посттравматическом периоде ушиба сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 216 нелинейных крысах массой 250–300 г. Эксперимент одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России и проведен с учётом требований нормативных документов (приказ Минздрава РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной

Original article

MINERALOCORTICOID RECEPTOR BLOCKADE AFFECTING THE ADAPTATION STRATEGY OF RATS WITH DIFFERENT STRESS RESISTANCE IN THE POST-TRAUMATIC PERIOD AFTER MYOCARDIAL CONTUSION

Anton B. Priymak^{1✉}, Olga V. Korpacheva², Aleksandr N. Zolotov³, Evgeniya I. Klyuchnikova⁴

^{1, 2, 3, 4}Omsk State Medical University, Omsk, Russia

¹prima-macter@yandex.ru[✉], <http://orcid.org/0000-0003-0063-3433>

²olgakor@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6110-3933>

³azolotov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6775-323X>

⁴jeteremisa_04@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4606-3173>

Abstract. The study aims to evaluate the effect of mineralocorticoid receptor blockade on the adaptation strategy of rats with different stress resistance in the post-traumatic period after myocardial contusion. **Materials and methods.** The stress resistance of rats was evaluated with the Porsolt forced swimming test and open field test. Each category of rats (low-, medium- and high-resistant) was divided into three groups: control, myocardial contusion, heart contusion + eplerenone. The myocardial contusion was simulated using the original device. Prior to injury simulation, rodents received eplerenone injection for 10 days at a dose of 100 mg/kg/day. 24 hours after simulating myocardial contusion and in the control testing, rectal temperature was measured, levels of corticosterone, total protein, albumins, triglycerides, glucose, lactic acid were determined in the blood, the total number of leukocytes, white blood cell count and leukocyte indices were calculated. The total antioxidant capacity and the level of reduced glutathione were determined in the myocardial tissue. Statistical data processing was carried out using methods of descriptive statistics and sample comparison (Mann–Whitney U test). The level of statistical significance is assumed to be 0.05. Data processing was carried out with IBM SPSS Statistics 23. **Results.** In comparison with the group without pharmacological treatment, low- and medium-resistant rats treated with eplerenone were recorded with significantly lower level of corticosterone, triglycerides, glucose, and lactic acid in blood plasma, as well as higher values of the total antioxidant capacity and the level of reduced glutathione in the myocardium in the post-traumatic period after myocardial contusion. The total number of leukocytes, the percentage of segmented, band neutrophils and the nuclear shift index in rodents treated with eplerenone were statistically significantly lower compared with the other group. The described effects of eplerenone are most likely implemented via the direct cardioprotective effect related to a decrease in the production of free radicals, and mediated by a decrease in heart pre- and afterload.

Keywords: experimental myocardial contusion, stress resistance, adaptation strategies, eplerenone

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Priymak A. B., Korpacheva O. V., Zolotov A. N., Klyuchnikova E. I. Mineralocorticoid Receptor Blockade Affecting the Adaptation Strategy of Rats with Different Stress Resistance in the Post-Traumatic Period after Myocardial Contusion // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 3 (53). P. 74–82. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-74-82.

практики»). В качестве анестетика применялся ветеринарный препарат Золетил (tiletamine/zolazepam) 100 в дозе 30 мг/кг внутривенно [6].

Для отбора животных с различной стрессоустойчивостью проведены 2 поведенческих теста: принудительное плавание с грузом Порсолта (ПП) и «Открытое поле» (ОП).

Тест ПП с грузом 10 % от массы тела крысы проводился в прозрачном сосуде высотой 80 см при температуре воды 30 ± 1 °C. Животные были распределены по времени плавания путем разбора выборки по квартилям [7] на три группы: высокоустойчивые (ВУ), среднеустойчивые (СУ) и низкоустойчивые (НУ). Через 72 часа после теста принудительного плавания Порсолта у тех же животных проводили тест ОП. Фиксировали поведенческие реакции: горизонтальная двигательная активность (ГДА), вертикальная двигательная активность (ВДА), латентный период выхода из центра арены (ЛПЦ), время замираний по ходу движения. С учетом этих показателей при помощи иерархического кластерного анализа методом внутригрупповой связи животные были разделены на 3 группы по стрессоустойчивости [8]. Окончательные группы формировались из животных, показавших идентичную оценку по результатам двух тестов.

Из числа НУ, СУ и ВУ крыс по показателям двух поведенческих тестов [9] выбрали по 8 животных в контрольную (К) и две опытные группы. В одной из них моделировали ушиб сердца (группа УС) без фармакологической коррекции, в другой в течение 10 дней перед моделированием ушиба сердца животные получали эплеренон (Э) в дозе 100 мг/кг/сут per os (группа УС + Э). Ушиб сердца в опытных группах моделировали при помощи оригинального устройства [10]. Животные из контрольной группы и группы УС получали эквивалентное количество питьевой воды.

Животных выводили из эксперимента через 24 часа после ушиба сердца, предварительно измерив ректальную температуру. Осуществляли забор образцов крови и ткани миокарда для биохимических исследований. Гематологическое исследование с определением общего количества лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов и средних клеток проводили на анализаторе Mindray BC-3000Plus. Для расчета лейкоцитарных индексов и уточнения содержания отдельных видов гранулоцитов в мазках крови (окраска по Романовскому – Гимзе) подсчитывали лейкоцитарную формулу. Были использованы следующие индексы: индекс сдвига лейкоцитов крови по И. И. Яблчанскому (эозинофилы + базофилы + нейтрофилы)/(моноциты + лимфоциты); индекс напряженности адаптации по Л. Х. Гаркави (лимфоциты/сегментоядерные нейтрофилы); индекс ядерного сдвига (молодые формы нейтрофилов/сегментоядерные нейтрофилы) [11]. Концентрацию кортикостерона в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ELISA Kit Cloud-Clone Corp. (Китай). В плазме крови определяли содержание общего белка, альбуминов, триглицеридов (ТГ), глюкозы, молочной кислоты при помощи тест-систем компании «Ольвекс» (Россия). Ткань миокарда гомогенизировали при +4 °C и центрифугировали на рефрижераторной центрифуге MPW260R при относительном ускорении 12 000g для определения концентрации восстановленного глутатиона (GSH) и 10 000g – для общей антиоксидантной способности (TAS).

Статистический анализ данных осуществлялся методами описательной статистики и сравнения выборок (U-критерий Манна – Уитни). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех животных опытных групп вне зависимости от исходного уровня стрессоустойчивости и фармакологического вмешательства к концу первых суток посттравматического периода формировалась резистентная стратегия адаптации. Об этом свидетельствовало статистически значимое повышение содержания кортикостерона, глюкозы, ТГ в группах УС и УС + Э по сравнению с контрольной группой (рис. 1). В этой же исследовательской точке в рассматриваемых группах независимо от исходной стрессоустойчивости в гомогенатах миокарда регистрировалось статистически значимое снижение (в сравнении с контролем) содержания восстановленного глутатиона и общей антиоксидантной активности (рис. 2). При этом в группе УС у животных с низкой стрессоустойчивостью в посттравматическом периоде отмечалось максимальное снижение показателей антиоксидантной защиты в миокарде, которое можно расценить как признак преобладания активности стресс-реализующих систем над лимитирующими. Высокоустойчивые к стрессу животные в группе УС через 24 часа после травмы продемонстрировали меньшую степень снижения TAS и нарушения системы GSH по сравнению с контрольными группами. Эти данные, с одной стороны, убедительно демонстрируют различия в динамике резистентной стратегии адаптации в зависимости от исходной стрессоустойчивости крыс, а с другой – подтверждают эффективность сочетанного применения тестов ПП и ОП для формирования групп животных по признаку исходной стрессоустойчивости.

Применение блокатора МР эплеренона было нацелено на снижение эффектов альдостерона, уровень которого при ушибе сердца повышается вследствие активации РААС и может оказывать неблагоприятное влияние на поврежденный миокард – усиливать сосудистую проницаемость, апоптоз и некроз кардиомиоцитов, способствовать развитию фиброза и гипертрофии миокарда [12]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что профилактическое применение эплеренона существенно влияет на изучаемые показатели.

Выявлено статистически значимое увеличение GSH в гомогенатах миокарда крыс, получавших эплеренон в группах СУ и ВУ по сравнению с группой животных, у которых моделирование ушиба сердца проводилось без фармакологической поддержки. При этом статистически значимое повышение TAS у животных группы УС + Э наблюдалось в группах СУ и ВУ по сравнению с группой УС (рис. 2)

Таким образом, блокада МР улучшает антиоксидантный статус поврежденного миокарда и уменьшает степень оксидативного стресса, обеспечивая кардиопротективный эффект, но при этом принципиально не изменяет характер адаптивной стратегии в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца.

В литературе нет данных о влиянии блокаторов МР (спиронолактона, эплеренона) на оксидативный

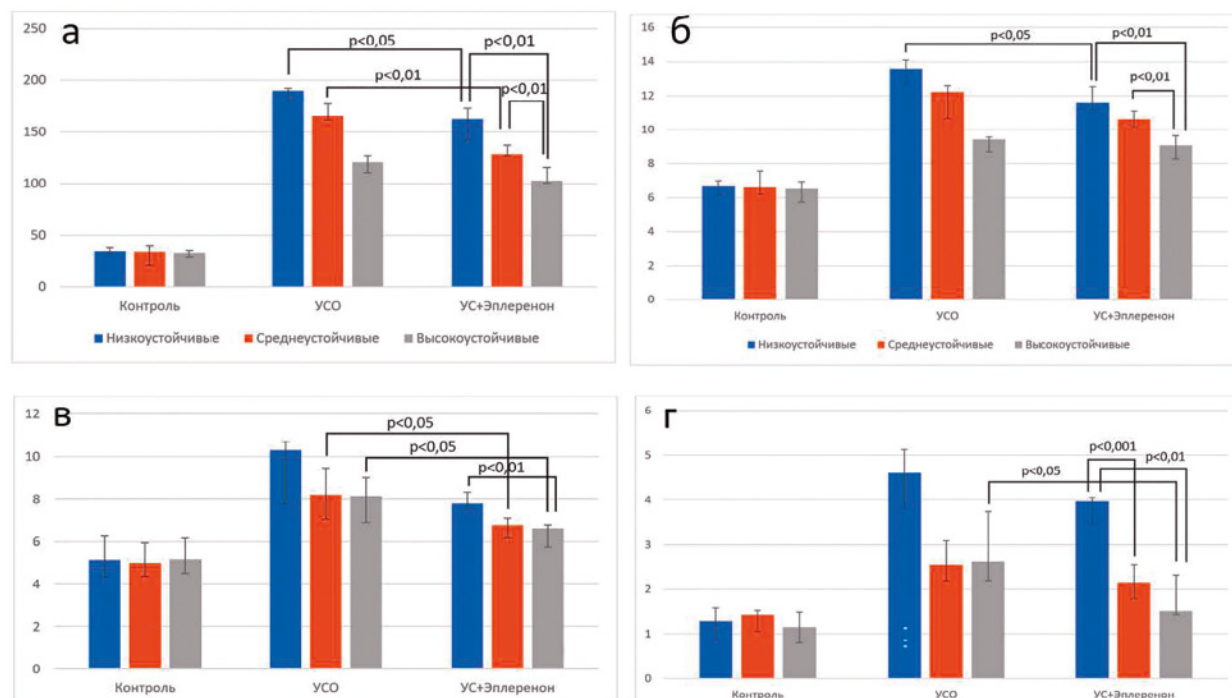


Рис. 1. Биохимические показатели крови крыс с низкой, средней и высокой устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца: а – кортикостерон (нг/мл); б – глюкоза (ммоль/л); в – молочная кислота (ммоль/л); г – триглицериды (ммоль/л)

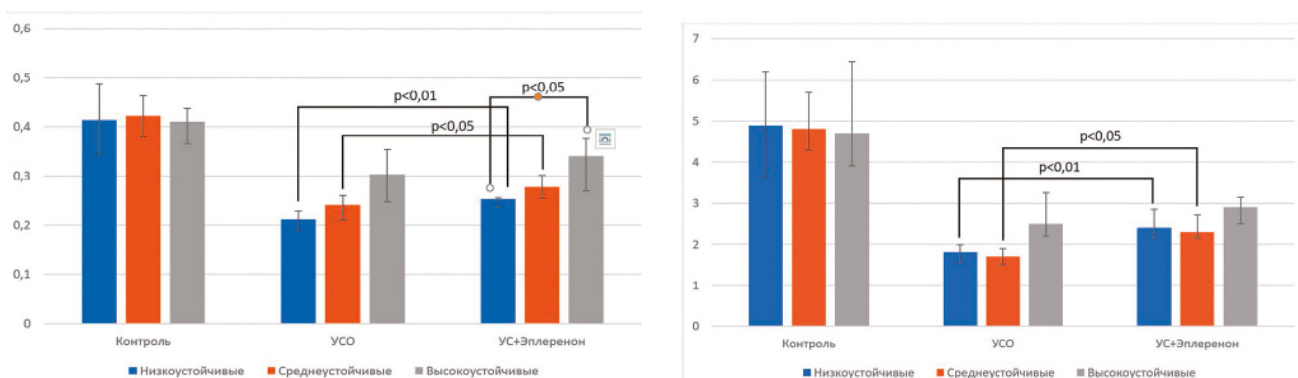


Рис. 2. Показатели антиоксидантной системы миокарда крыс с различной устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца: а – общая антиоксидантная способность (ммоль/мг); б – восстановленный глутатион (мкг/мл)

стресс в поврежденном миокарде в посттравматическом периоде ушиба сердца, но механизмы действия эплеренона по поддержанию антиоксидантного статуса кардиомиоцитов изучались на модели ишемии-реперфузии [4]. Данные нашего исследования согласуются с литературными источниками – эплеренон уменьшает свободнорадикальное повреждение миокарда. Предполагаемые механизмы действия эплеренона, обеспечивающие кардиопротективный эффект, представлены на рис. 3.

Важную роль в защите клеток от последствий повреждения свободными радикалами играет сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K/Akt). Он отвечает за рост, пролиферацию клеток, может уменьшать апоптоз в поврежденном миокарде, а эплеренон, по данным некоторых исследователей, может модулировать PI3K/Akt [1]. Эплеренон индуцирует PI3K

и киназу Akt, ингибирует экспрессию гликогенсинтазной киназы-3 β (GSK-3 β), снижает активность гена BAX и активность апоптоза [13].

Кардиопротективный эффект блокаторов МР может реализоваться и через центральные МР, регулирующих работу симпатoadреналовой системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и, следовательно, участвующих в развитии стрессовой реакции. Имеются клинические данные о том, что прием спиронолактона влияет на уровень глюкокортикоидов [14], и экспериментальные данные о том, что эплеренон при введении в желудочки мозга снижает активность симпатoadреналовой системы и минимизирует ее влияние на сердце [15], что во многом зависит от времени суток, пола, выраженности стресса. Однако в целом центральные эффекты блокаторов МР в настоящее время изучены недостаточно.

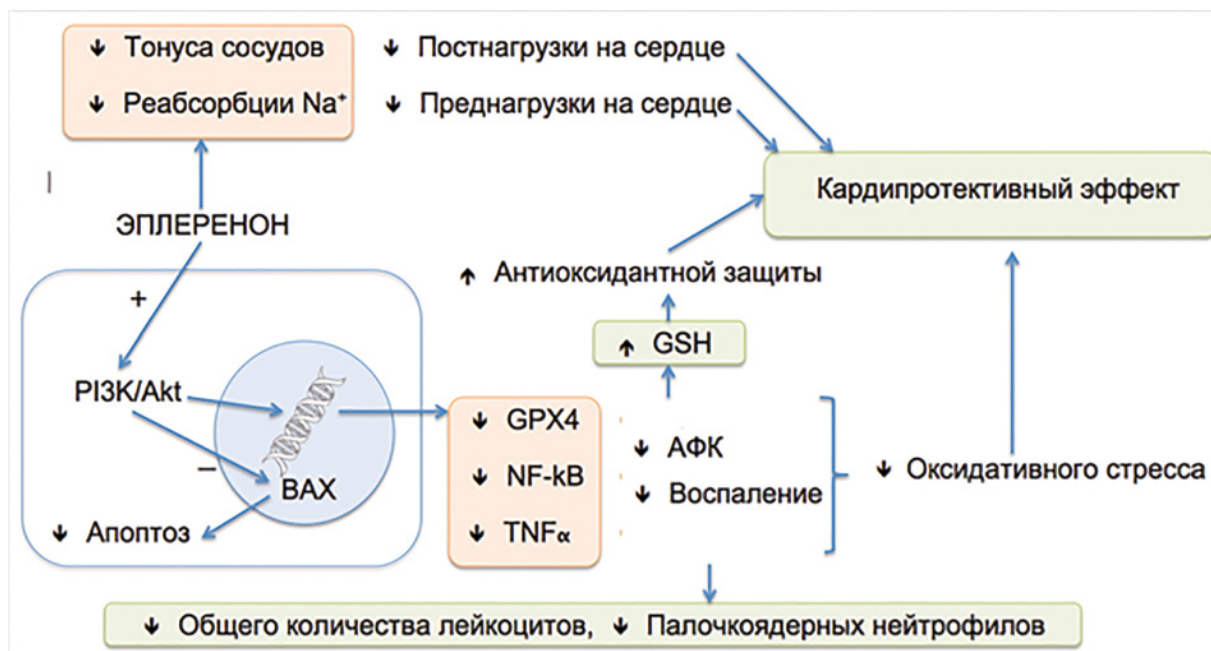


Рис. 3. Механизмы действия эплеренона, обеспечивающие кардипротективный эффект

Кардипротективный эффект эплеренона может быть обусловлен его способностью влиять на гемодинамику. Активация МР на гладких миоцитах сосудов повышает артериальное давление, а в почечных канальцах усиливает реабсорбцию натрия [16], что может привести к увеличению пред- и постнагрузки на поврежденный миокард, усилению циркуляторной гипоксии в условиях тупой травмы сердца. Эплеренон, уменьшая активацию МР, снижает нагрузку на компрометированное сердце и улучшает гемодинамику в посттравматическом периоде. Выраженность гипоксии в эксперименте оценивали по содержанию молочной кислоты в плазме крови. Получены статистически значимые различия в содержании лактата в плазме крови в группах СУ и ВУ, получавших эплеренон, по сравнению с группами УС (рис. 1). Это можно объяснить уменьшением вазоконстрикции и нагрузки на сердце, а значит, улучшением гемодинамики в целом в условиях профилактического применения эплеренона у травмированных животных.

Полученные нами результаты показали, что у животных в группе УС + Э через 24 часа после травмы содержание кортикостерона статистически значимо снижалось по отношению к животным, не получавшим препарат перед ушибом сердца, в группах с низкой ($p < 0,05$) и средней ($p < 0,01$) устойчивостью к стрессу (рис. 1). Эплеренон мог обеспечить более низкий уровень в крови этого гормона стресса опосредованно за счет прекодиционирующего и кардипротективного эффектов. По данным литературных источников, блокаторы МР обеспечивают эффект прекодиционирования через активацию сигнального пути, включающего протеинкиназу С, внеклеточный аденозин, аденозиновые рецепторы, PI3K/Akt и ERK1/2. В конечном итоге активация киназ Akt и ERK1/2 обеспечивает транскрипцию генов, отвечающих за процессы подвижности, выживания и пролиферации клеток [17]. В результате кардипротекции улучшается гемодинамика и, как следствие, снижается активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Более выраженный кардипротективный эффект эплеренона у животных с низкой и средней стрессоустойчивостью может объясняться исходной разницей в балансе между стресс-реализующей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой, с одной стороны, и стресс-лимитирующими опиатной и серотонинергической системами – с другой. В то же время, МР не абсолютно селективны в отношении альдостерона, они также могут связываться с кортикостероном. Степень сродства зависит от наличия 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (11βHSD2), которая превращает кортикостерон в неактивный метаболит 11-дезоксикортикостерон [5]. Следовательно, МР может быть заблокирован не только для альдостерона, но и для кортикостерона, что отчасти минимизирует повреждающее действие кортикостерона на миокард [18].

О снижении напряженности резистентной стратегии адаптации в группе низкоустойчивых животных в условиях применения эплеренона свидетельствовало статистически значимое ($p < 0,01$) уменьшение ректальной температуры (рис. 4) в посттравматическом периоде в этой группе животных в сравнении с группой без фармакологической коррекции.

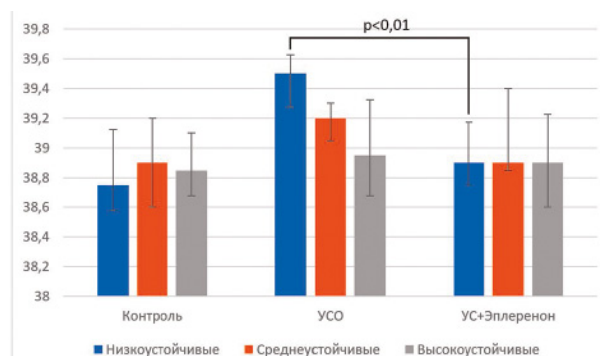


Рис. 4. Температура тела крыс с различной устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца (°C)

Важным компонентом посттравматического повреждения тканей при УС является воспаление. Инфильтрация ткани миокарда лейкоцитами может усиливать свободнорадикальное повреждение. Мы оценивали выраженность общих признаков воспаления по содержанию различных фракций лейкоцитов периферической крови. Общей закономерностью для животных с различной стрессоустойчивостью стало повышение содержания общего количества лейкоцитов, нейтрофилов и их молодых форм в посттравматическом периоде ушиба сердца.

Через 24 часа после ушиба сердца выявлено достоверное снижение численности лейкоцитов в крови в группе УС + Э независимо от уровня исходной стрессоустойчивости по отношению к группе УС (рис. 5). Содержание сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов у животных в группе УС + Э было статистически значимо, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), но ниже, чем в группе УС (рис. 6). У высокоустойчивых к стрессу животных группы УС + Э показатели лейкоцитарной формулы были близки к контрольным значениям.

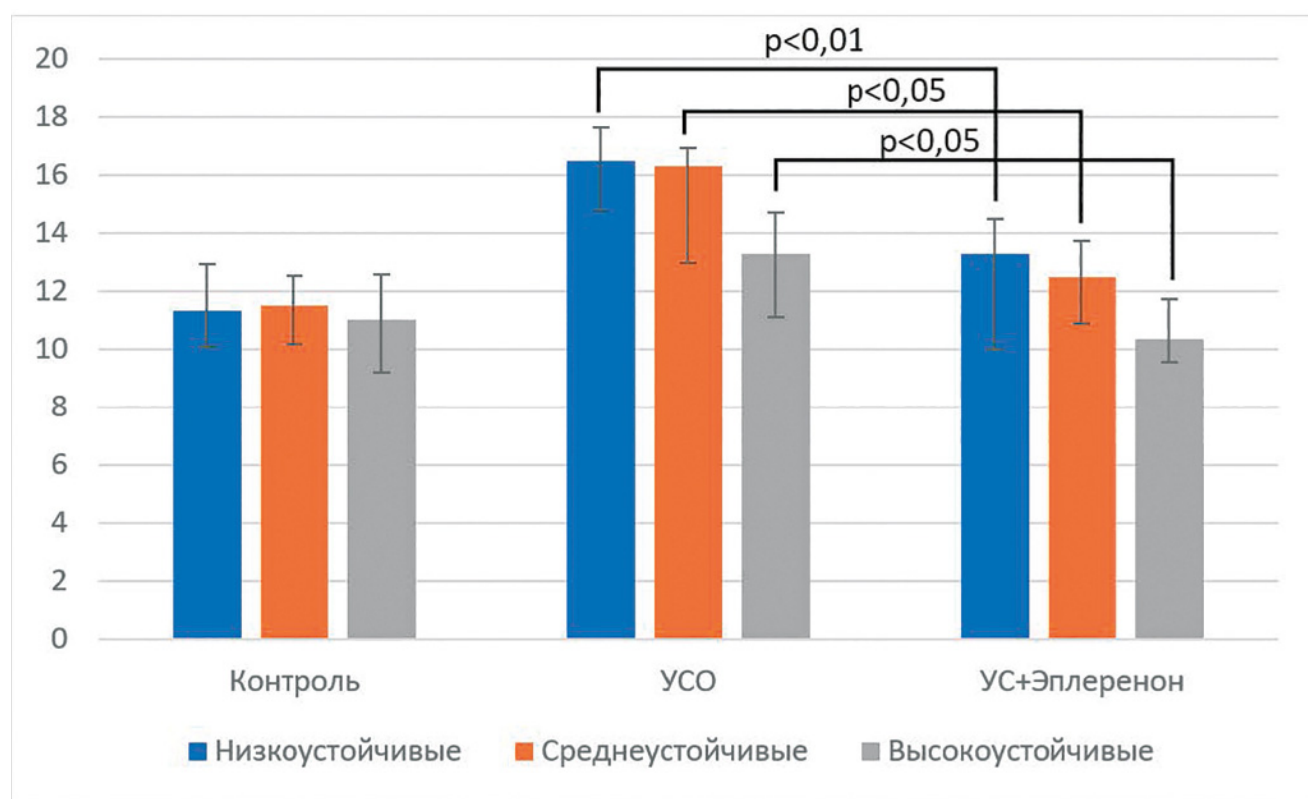


Рис. 5. Содержание лейкоцитов в крови крыс с различной устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца (10^9 л-1)

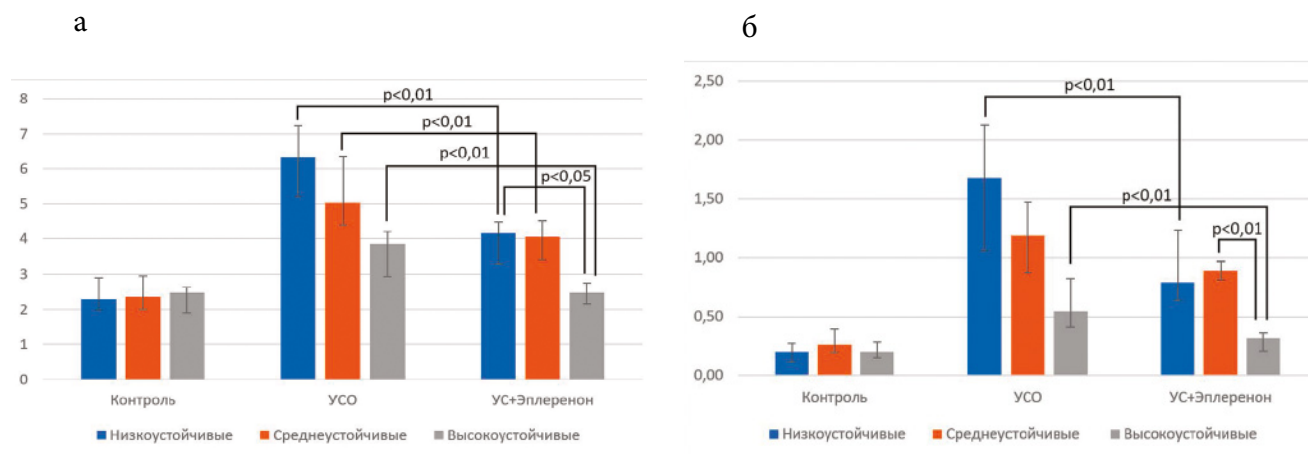


Рис. 6. Содержание сегментоядерных (а) и палочкоядерных (б) нейтрофилов в крови крыс с различной устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца (10^9 л-1)

Полученные результаты можно объяснить с позиций провоспалительных эффектов альдостерона, который усиливает сосудистую проницаемость и выраженность клеточной воспалительной инфильтрации поврежденного миокарда. Использование антагониста МР способствует изменению функциональной активности моноцитов и макрофагов, что опосредуется через МР этой локализации. В экспериментальном исследовании на мышах было показано, что даже однократное введение эплеренон-содержащих липосом в макрофаги улучшает реакцию заживления миокарда и защищает сердце от ремоделирования после экспериментального инфаркта миокарда [19].

Таким образом, исходная стрессоустойчивость влияет на степень активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси через 24 часа после моделирования ушиба сердца и определяет степень проявления местных и общих признаков воспаления. Блокада МР снижает активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца и максимально

проявляется у высокоустойчивых к стрессу животных.

На основании данных лейкоцитарной формулы были рассчитаны лейкоцитарные индексы (табл.). Индекс напряженности адаптации был самым низким в группах УС у низкоустойчивых крыс. Это подтверждает развитие у НУ животных выраженной стрессовой реакции. У высокоустойчивых к стрессу животных в группе УС + Э индекс напряженности адаптации был статистически значимо выше по отношению к НУ и СУ животным.

Индекс ядерного сдвига статистически значимо возрастал в группах УС и УС + Э по отношению к контрольной группе. Однако статистически значимых различий в значениях указанного индекса между группами УС и УС + Э не установлено. Индекс сдвига лейкоцитов по И. И. Яблучанскому в группах УС + Э у НУ и ВУ животных был статистически значимо ниже по сравнению НУ и ВУ животными в группе УС без эплеренона, однако значений, близких к контрольным, индекс достигал только в группе ВУ.

Таблица

Значения лейкоцитарных индексов у крыс с различной устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца [Me (LQ; HQ)]

Группы	Показатели индекса		
	напряженности адаптации	ядерного сдвига	сдвига лейкоцитов крови
К; НУ	3,33 (2,68; 4,18)	0,07 (0,06; 0,10)	0,34 (0,29; 0,45)
К; СУ	3,05 (2,56; 3,97)	0,13 (0,06; 0,16)	0,36 (0,33; 0,48)
К; ВУ	3,14 (2,77; 3,66)	0,08 (0,07; 0,11)	0,36 (0,33; 0,40)
УС; НУ	1,27 (0,94; 1,92) ^{к***}	0,27 (0,18; 0,37) ^{к**}	0,92 (0,67; 1,43) ^{к**}
УС; СУ	1,41 (1,22; 1,99) ^{к***}	0,21 (0,18; 0,26) ^{к*}	0,89 (0,63; 1,00) ^{к**}
УС; ВУ	2,55 (1,83; 2,61) ^{к***н**с*}	0,18 (0,12; 0,20) ^{к*н*}	0,47 (0,42; 0,65) ^{к***н**с*}
УС + Э; НУ	1,93 (1,7; 2,04) ^{к**у*}	0,24 (0,18; 0,29) ^{к***}	0,65 (0,61; 0,67) ^{к***у*}
УС + Э; СУ	1,97 (1,55; 2,05) ^{к**}	0,23 (0,18; 0,28) ^{к*}	0,64 (0,59; 0,76) ^{к**}
УС + Э; ВУ	2,70 (2,38; 3,29) ^{у*н**с**}	0,11 (0,08; 0,13) ^{н**с**}	0,43 (0,34; 0,48) ^{у*н**с**}

Примечание: К – контрольная; ВУ – высокоустойчивые; СУ – среднеустойчивые; НУ – низкоустойчивые; УС – ушиб сердца; Э – эплеренон; ^{к*}; ^{к**}; ^{к***} – достоверность различий по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$; $0,01$ и $0,001$ соответственно); ^{у*}; ^{у**} – достоверность различий по отношению к группе 1 сут после ушиба ($p < 0,05$ и $0,01$ соответственно); ^{н*}; ^{н**} – достоверность различий по отношению к группе с низким уровнем устойчивости к стрессу ($p < 0,05$; $0,01$ соответственно); ^{с*}; ^{с**} – достоверность различий по отношению к группе со средним уровнем устойчивости к стрессу ($p < 0,05$ и $0,01$ соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о формировании стресс-реакции и резистентной стратегии адаптации у всех травмированных животных вне зависимости от исходной стрессоустойчивости в посттравматическом периоде ушиба сердца, что сопровождается гиперкатаболизмом, оксидативным стрессом кардиомиоцитов и снижением анти-

оксидантного потенциала миокарда. Максимальные метаболические сдвиги наблюдаются у низкоустойчивых к стрессу животных.

Селективная блокада минералокортикоидных рецепторов принципиально не изменяет характер стратегии адаптации в посттравматическом периоде ушиба сердца, однако уменьшает выраженность

оксидативного стресса и воспаления в поврежденном миокарде, улучшает его антиоксидантный статус, что, вероятно, обеспечивает кардиопротективный эффект.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Приймак А. Б., Корпачева О. В., Золотов А. Н., Новиков Д. Г. Стратегии адаптации при ушибе сердца у крыс с различной стрессоустойчивостью // Вестник СурГУ. Медицина. 2021. № 4. С. 110–116.
2. Yuyun M. F., Jutla S. K., Quinn P. A., Ng L. L. Aldosterone Predicts Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Acute Myocardial Infarction // Heart Asia. 2012. Vol. 4, Is. 1. P. 102–107.
3. Sztachman D., Czarzasta K., Cudnoch-Jedrzejewska A., Szczepanska-Sadowska E., Zera T. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors in Regulation of the Cardiovascular System and Pathological Remodelling of the Heart and Arteries // J Physiol Pharmacol. 2018. Vol. 69, Is. 6. P. 829–845.
4. Dragasevic N., Jakovljevic V., Zivkovic V. et al. The Role of Aldosterone Inhibitors in Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury // Can J Physiol Pharmacol. 2021. Vol. 99, No. 1. P. 18–29. DOI 10.1139/cjpp-2020-0276.
5. Van den Berg T. N. A., Rongen G. A., Fröhlich G. M. et al. The Cardioprotective Effects of Mineralocorticoid Receptor Antagonists // Pharmacol Ther. 2014. Vol. 142, Is. 1. P. 72–87. DOI 10.1016/j.pharmthera.2013.11.006.
6. Савенко И. А., Усманий Ю. В., Ивашев М. Н., Сергиенко А. В., Лысенко Т. А., Куянцева А. М., Арлыт А. В., Зацепина Е. Е., Саркисян К. Х., Ефремова М. П., Шемонаева М. В. Возможность применения ветеринарного препарата в экспериментальной фармакологии // Фундаментальные исследования. 2012. № 5–2. С. 422–425. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29949> (дата обращения: 23.06.2022).
7. Липатова А. С., Поляков П. П., Каде А. Х., Трофименко А. И., Кравченко С. В. Влияние транскраниальной электростимуляции на выносливость крыс с разной устойчивостью к стрессу // Биомедицина. 2018. № 1. С. 84–91.
8. Гостюхина А. А., Замощина Т. А., Прокопова А. В., Зайцев К. В. Индивидуально-типологические особенности реагирования лабораторных крыс на многокомпонентный стресс // Современные вопросы биомедицины. 2022. Т. 6, № 2 (19). URL: https://doi.org/10.51871/2588-0500_2022_06_02_5 (дата обращения: 23.06.2022).
9. Приймак А. Б. Сочетанное применение поведенческих тестов при оценке стрессоустойчивости лабораторных животных // Молодежь. Наука. Творчество : материалы XIX Всероссийской науч.-практич. конф. (Омск, 09–11 ноября 2021 г.). Омск : Омск. гос. технич. ун-т, 2021. С. 60–64.
10. Долгих В. Т., Корпачева О. В., Ершов А. В. Способ моделирования ушиба сердца у мелких лабораторных животных (полезная модель) : пат. 37427 Рос. Федерация : МПК7 G 09B9/00 ; заявитель и патентообладатель Омская гос. мед. акад. № 2003133897/20 (036729) ; заявл. 24.11.03 ; опубл. 20.04.04. Бюл. № 11.
11. Пахрова О. А., Криштоп В. В., Курчанинова М. Г., Румянцев Т. А. Лейкоцитарные показатели крови при адаптации к острой экспериментальной гипоксии головного мозга в зависимости от уровня стрессоустойчивости // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. С. 231.
12. Reddy N. M., Mahajan U. B., Patil C. R. et al. Eplerenone Attenuates Cardiac Dysfunction and Oxidative Stress in β -Receptor Stimulated Myocardial Infarcted Rats // Am J Transl Res. 2015. Vol. 7 (9). P. 1602–1611.
13. Mahajan U. B., Patil P. D., Chandrayan G. et al. Eplerenone Pretreatment Protects the Myocardium against Ischaemia/Reperfusion Injury Through the Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt-Dependent Pathway in Diabetic Rats // Mol Cell Biochem. 2018. Vol. 446. P. 91–103. DOI 10.1007/s11010-018-3276-1.

REFERENCES

1. Priymak A. B., Korpacheva O. V., Zolotov A. N., Novikov D. G. Strategies for Adaptation in Rats with Various Stress Resistance after Myocardial Contusion // Vestnik SurGU. Medicina. 2021. No. 4 (50). P. 110–116. (In Russian).
2. Yuyun M. F., Jutla S. K., Quinn P. A., Ng L. L. Aldosterone Predicts Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Acute Myocardial Infarction // Heart Asia. 2012. Vol. 4, Is. 1. P. 102–107.
3. Sztachman D., Czarzasta K., Cudnoch-Jedrzejewska A., Szczepanska-Sadowska E., Zera T. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors in Regulation of the Cardiovascular System and Pathological Remodelling of the Heart and Arteries // J Physiol Pharmacol. 2018. Vol. 69, Is. 6. P. 829–845.
4. Dragasevic N., Jakovljevic V., Zivkovic V. et al. The Role of Aldosterone Inhibitors in Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury // Can J Physiol Pharmacol. 2021. Vol. 99, No. 1. P. 18–29. DOI 10.1139/cjpp-2020-0276.
5. Van den Berg T. N. A., Rongen G. A., Fröhlich G. M. et al. The Cardioprotective Effects of Mineralocorticoid Receptor Antagonists // Pharmacol Ther. 2014. Vol. 142, Is. 1. P. 72–87. DOI 10.1016/j.pharmthera.2013.11.006.
6. Savenko I. A., Usmansky U. V., Ivashev M. N., Sergienko A. V., Lysenko T. A., Kuyantseva A. M., Arlt A. V., Zatschina E. E., Sarkisyan K. Kh., Efremova M. P., Shemonaeva M. V. Chance of Veterinary Medicine in Experimental Pharmacology // Fundamental Research. 2012. No. 5–2. P. 422–425. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29949> (accessed: 23.06.2022). (In Russian).
7. Lipatova A. S., Polyakov P. P., Kade A. Kh., Trofimenko A. I., Kravchenko S. V. The Influence of Transcranial Direct Current Stimulation on the Endurance of Rats with Different Stress Vulnerability // Biomeditsina. 2018. Vol. 1. P. 84–91. (In Russian).
8. Gostyukhina A. A., Zamoshchina T. A., Prokopova A. V., Zaitsev K. V. Individual and Typological Features of the Response of Laboratory Rats to Multi-Component Stress // Modern Issues of Biomedicine. 2022. Vol. 6, No. 2 (19). DOI 10.51871/2588-0500_2022_06_02_5 (accessed: 23.06.2022). (In Russian).
9. Priymak A. B. Sochetannoe primenenie povedencheskikh testov pri otsenke stressoustoichivosti laboratornykh zhivotnykh // Molodezh. Nauka. Tvorchestvo : Proceedings of the XIX All-Russian Research-to-Practice Conference (Omsk, November 09–11, 2021). Omsk : Omsk State Technical University, 2021. P. 60–64. (In Russian).
10. Dolgikh V. T., Korpacheva O. V., Ershov A. V. Mechanism for Myocardial Contusion Simulation in Small Laboratory Animals (Useful Model) : Patent 37427, the Russian Federation : MPK7 G 09B9/00 ; Applicant and Assignee: Omsk State Medical Academy No. 2003133897/20 (036729) ; Claim 24.11.03 ; Published 20.04.04. Certificate No. 11. (In Russian).
11. Pakhrova O. A., Krishtop V. V., Kurchaninova M. G., Romyantseva T. A. Changes of Blood Leukocyte Indices under Acute Experimental Cerebral Hypoxia in Rats with Different Levels of Stress Resistance // Modern Problem of Science and Education. 2016. No. 6. P. 231. (In Russian).
12. Reddy N. M., Mahajan U. B., Patil C. R. et al. Eplerenone Attenuates Cardiac Dysfunction and Oxidative Stress in β -Receptor Stimulated Myocardial Infarcted Rats // Am J Transl Res. 2015. Vol. 7 (9). P. 1602–1611.
13. Mahajan U. B., Patil P. D., Chandrayan G. et al. Eplerenone Pretreatment Protects the Myocardium against Ischaemia/Reperfusion Injury Through the Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt-Dependent Pathway in Diabetic Rats // Mol Cell Biochem. 2018. Vol. 446. P. 91–103. DOI 10.1007/s11010-018-3276-1.

14. Зверев Я. Ф., Брюханов В. М. О функциональной роли центральных минералокортикоидных рецепторов и возможностях их фармакологической регуляции // Нефрология. 2006. № 10 (1). С. 14–24. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-funktsionalnoy-rol-i-tsentralnyh-mineralokortikoidnyh-retseptorov-i-vozmozhnostyah-ih-farmakologicheskoy-regulyatsii> (дата обращения: 13.05.2022).
15. Drobysheva A., Ahmad M., White R., Wang H.-W., Leenen F. H. H. Cardiac Sympathetic Innervation and PGP9.5 Expression by Cardiomyocytes after Myocardial Infarction: Effects of Central MR Blockade // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013. Vol. 305, Is. 12. P. H1817–H1829. DOI 10.1152/ajpheart.00445.2013.
16. DuPont J. J., Jaffe I. Z. 30 Years of Mineralocorticoid Receptor: The Role of the Mineralocorticoid Receptor in the Vasculature // *J Endocrinol*. 2017. Vol. 234, Is. 1. P. T67–T82. DOI 10.1530/JOE-17-0009.
17. Schmidt K., Tissier R., Ghaleh B. et al. Cardioprotective Effects of Mineralocorticoid Receptor Antagonists at Reperfusion // *Eur Heart J*. 2010. Vol. 31, Is. 13. P. 1655–1662. DOI 10.1093/eurheartj/ehp555.
18. Zafir A., Banu N. Modulation of In Vivo Oxidative Status by Exogenous Corticosterone and Restraint Stress in Rats // *Stress*. 2009. Vol. 12, Is. 2. P. 167–177.
19. Fraccarollo D., Thomas S., Scholz C. J. et al. Macrophage Mineralocorticoid Receptor Is a Pleiotropic Modulator of Myocardial Infarct Healing // *Hypertension*. 2019. Vol. 73, Is. 1. P. 102–111. DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12162.
14. Zverev Ya. F., Bryukhanov V. M. On the Functional Role of Central Mineralocorticoid Receptors and Possibilities of Their Pharmacological Regulation // *Nefrology (Saint-Petersburg)*. 2006. No. 10 (1). P. 14–24. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-funktsionalnoy-rol-i-tsentralnyh-mineralokortikoidnyh-retseptorov-i-vozmozhnostyah-ih-farmakologicheskoy-regulyatsii> (accessed: 13.05.2022). (In Russian).
15. Drobysheva A., Ahmad M., White R., Wang H.-W., Leenen F. H. H. Cardiac Sympathetic Innervation and PGP9.5 Expression by Cardiomyocytes after Myocardial Infarction: Effects of Central MR Blockade // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013. Vol. 305, Is. 12. P. H1817–H1829. DOI 10.1152/ajpheart.00445.2013.
16. DuPont J. J., Jaffe I. Z. 30 Years of Mineralocorticoid Receptor: The Role of the Mineralocorticoid Receptor in the Vasculature // *J Endocrinol*. 2017. Vol. 234, Is. 1. P. T67–T82. DOI 10.1530/JOE-17-0009.
17. Schmidt K., Tissier R., Ghaleh B. et al. Cardioprotective Effects of Mineralocorticoid Receptor Antagonists at Reperfusion // *Eur Heart J*. 2010. Vol. 31, Is. 13. P. 1655–1662. DOI 10.1093/eurheartj/ehp555.
18. Zafir A., Banu N. Modulation of In Vivo Oxidative Status by Exogenous Corticosterone and Restraint Stress in Rats // *Stress*. 2009. Vol. 12, Is. 2. P. 167–177.
19. Fraccarollo D., Thomas S., Scholz C. J. et al. Macrophage Mineralocorticoid Receptor Is a Pleiotropic Modulator of Myocardial Infarct Healing // *Hypertension*. 2019. Vol. 73, Is. 1. P. 102–111. DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12162.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**А. Б. Приймак** – аспирант.**О. В. Корпачева** – доктор медицинских наук, доцент.**А. Н. Золотов** – кандидат медицинских наук, доцент.**Е. И. Ключникова** – аспирант.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****A. B. Priymak** – Postgraduate.**O. V. Korpacheva** – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor.**A. N. Zolotov** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor.**E. I. Klyuchnikova** – Postgraduate.