



Биолог. журн. Армении, 2 (69), 2017

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ ПРИРОДНЫМИ БИОАКТИВНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

А.Г. ГЕВОРКЯН

*Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,  
Институт биохимии им. Г. Бунятына НАН РА  
artashes\_72@rambler.ru*

В обзоре представлены метаболические альтерации, вовлеченные в расстройства гемодинамики и повреждения миокарда, которые воспроизведены в экспериментальных моделях ишемии-реперфузии, панкреонекроза и синдрома длительного раздавливания. Проанализировано благоприятное влияние кардиоактивных гипоталамических пептидов, открытых и изученных в институте биохимии им. Г. Бунятына НАН РА

*Ишемия-реперфузия, кальций-связывающие белки – кардиоактивные гипоталамические пептиды – панкреонекроз – повреждение миокарда – синдром длительного раздавливания*

Ավանդում քննարկվում են կյանքափոխանակության տեղաշարժերը ներգրավված հեմոդինամիկ փոփոխությունների և սրտամկանի վնասվածքի գործընթացներում, որոնք վերարտադրվել են իշեմիայի-ռեպերֆուզիայի, ենթաստամոքսային գեղձի ախտահարման և երկարատև ճզմման համախտանիշի փորձարարական մոդելներում վերլուծվում են ՀՀ ԳԱԱ Զ. Բունիայանի անվան կենսաքիմիայի ինստիտուտում հայտնաբերված և ուսումնասիրված կարդիոակտիվ հիպոթալամիկ պեպտիդների բարենպաստ ազդեցության մեխանիզմները:

*Իշեմիա-ռեպերֆուզիա – ենթաստամոքսային գեղձի ախտահարում – երկարատև ճզմման համախտանիշ – կալցիումկապող սպիտակուցներ – սրտամկանի վնասվածք*

Metabolic alterations involved in the hemodynamic changes and myocardial damage that reproduced in the experimental models of ischemia-reperfusion injury, pancreatic necrosis crush syndrome are reviewed. The beneficial effects of the cardioactive hypothalamic peptides that were discovered and studied in H. Buniatyan institute of Biochemistry NAS RA are analyzed.

*Calcium binding proteins – crush syndrome – hypothalamic cardioactive peptides – ischemia-reperfusion – myocardial injury – pancreatic necrosis*

В современной кардиологии центральное место отводится изучению нарушений метаболизма миокарда при различных патологических состояниях и избытку путей их коррекции. Исследование механизмов биосинтеза белковых молекул, обеспечивающих образование, накопление и транспорт энергии, сокращение и релаксацию сердечной мышцы, гомеостаз ионов кальция и т.д., нацелено на точное понимание молекулярных процессов, протекающих в кардиомиоцитах в норме и при повреждениях для целенаправленной коррекции последних. Исходя из выше-

сказанного, изучение влияния природных биологически активных соединений на метаболические изменения при поражениях миокарда является перспективным направлением практической медицины. Для решения подобных задач используются адекватные экспериментальные модели повреждения сердечной мышцы, молекулярные механизмы которых обсуждаются ниже.

#### ***Повреждения миокарда, индуцированные изопротеренолом***

Одной из таких моделей для выяснения физиологической реакции миоцитов к адренергическому воздействию является повреждение миокарда изопротеренолом, агонистом  $\beta$ -адренорецепторов. Уровень чувствительности миокарда к изопротеренолу контролируют два фактора – распад мембранных белков и изменение их концентрации, вызванное ростом клеток, при котором наблюдается снижение отношения поверхности клеток к их объему, а также специфическое воздействие на компоненты G-белков, которые, в частности, при их сопряжении с  $\beta 1$  и  $\beta 2$ -адренорецепторами и D1 рецепторами активируют аденилатциклазу с повышением внутриклеточной концентрации цАМФ, а при сопряжении с  $\alpha 2$ -адренорецепторами, M2-холинорецепторами и D2 рецепторами ингибируют аденилатциклазу, снижая внутриклеточную концентрацию цАМФ [54, 59]. Показано, что как цАМФ-зависимые, так и цАМФ-независимые пути G-белков регулируют перенос ионов хлора в кардиомиоцитах желудочек (у морских свинок), при этом насыщающие концентрации изопротеренола, в отличие от низких, не стимулируют цАМФ-зависимый перенос ионов хлора в кардиомиоцитах предсердий и желудочков [49]. цАМФ-независимое дозозависимое активирование изопротеренолом кальциевых каналов L-типа в желудочках крыс возобладает на неонатальной стадии, хотя проявляется и у взрослых животных [39].  $\text{Na}^+/\text{-Ca}^{2+}$ -обменник, важнейший сарколемный транспортер кальция в кардиомиоцитах желудочков, подавляется независимо от внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  изопротеренолом, который также снижает величину мембранного потенциала через  $\beta$ -рецептор/аденилатциклаза/цАМФ-зависимый каскад, подавляя таким образом трансмембранный перенос кальция и сократительную способность миокарда [23]. Действие изопротеренола зависит также от степени энергизации митохондрий, соотношения скорости синтеза и деградации белков, концентраций  $\text{Ca}^{2+}$ , которые находятся под непосредственным гормональным контролем [36]. Морфологические и электрофизиологические исследования миокарда после введения изопротеренола подтвердили идентичность картины некротического повреждения с инфарктом миокарда [12, 14].

В институте биохимии им. Г. Бунятына НАН РА (под руководством акад. А.А. Галояна) было осуществлено выделение из нейросекреторных ядер гипоталамуса кардиоактивных белок-гормональных комплексов (БГК), которые, как выяснилось, проявляли способность осуществлять связь между нервной, иммунной и эндокринными системами, включаясь в нейрогормональную регуляцию функций мозга и ряда висцеральных органов и особенно сердца [28, 52, 53]. БГК регулируют вазодилатацию, кровоток миокарда, лимфоток и центральную гемодинамику, предотвращают развитие деструктивных процессов в крови и тканях, играют роль в репарации некротической зоны миокарда [13, 15]. Кардиомиоциты чрезвычайно богаты митохондриями, которые обеспечивают непрерывную работу сердечной мышцы в течение всей жизни, и их повреждение, особенно мембранного аппарата и ферментативных систем, ответственных за основные функции митохондрий, вызывает невосполнимый энергодефицит [47].

Наши исследования показали, что один из БГК, нейрогормон “С”, оказывает стимулирующее влияние на скорость включения радиоактивных предшественников в белки внешних и внутренних мембран и матрикса митохондрий, которая существенно снижается при изопротереноловом повреждении миокарда половозре-

лых крыс [4]. Нейрогормон “С” оказывает модулирующее влияние на распределение ионов кальция и его уровень в клеточных компартментах кардиомиоцитов в норме и при изопротереноловом повреждении миокарда, при котором снижает его содержание в митохондриях и саркоплазматическом ретикулуме, препятствуя развитию некротических изменений в сердечной мышце [40]. Тогда же была выдвинута концепция о существовании триады нейрогуморальных взаимоотношений – мозг-миокард-поджелудочная железа, регулирующей адаптационную систему организма в целом.

#### ***Окклюзионный инфаркт - модель ишемии-реперфузии миокарда***

Картину инфаркта миокарда можно получить не только путем введения таких препаратов как адреналин, изопротеренол. Одним из наиболее распространенных методов воспроизведения ишемии является наложение лигатур т.е. перевязки сосудов на различные ветви венечных сосудов сердца. Так, перевязка нисходящей ветви левой коронарной артерии у собак приводит к инфаркту передней стенки левого желудочка и передней части межжелудочковой перегородки, у крыс подобным способом воспроизводится инфаркт миокарда, подтверждаемый внешними признаками и данными ЭКГ [7, 8]. Операция проводится на открытом сердце, лигатура накладывается на крупный сосуд, питающий левый желудочек миокарда крыс, что приводит к сердечной недостаточности с последующим некротическим повреждением. Эта модель является наиболее приемлемой и адекватной для изучения патогенеза инфаркта миокарда и скрининга фармакологической активности различных соединений [35, 46]. Подобная модель использовалась нами для изучения дозозависимых эффектов пролин-богатого пептида-1 (ПБП-1) на морфологические и клиничко-патогенетические признаки при экспериментальной ишемии.

ПБП-1 является одним из подобных пептидов, впервые выделенных из нейросекреторных клеток гипоталамуса в институте биохимии им. Г. Бунятына НАН РА (под руководством акад. А.А. Галояна) [25]. Всестороннее изучение ПБП-1 показало, что он представляет собой С-терминальный фрагмент нейрофизина-II, состоящий из 15 аминокислотных остатков, включая 4 остатка пролина (его первичная структура AGAPEPAEPAQPGVY, молекулярная масса 1475.26 Da), проявляет высокую биологическую активность при активации иммунной системы и может быть причислен к новому поколению гипоталамических цитокинов [16, 24, 29]. ПБП-1 участвует в механизмах регуляции миело- и лимфопоэза, нейропротекции, и антибактериальной и противоопухолевой активности, проявляет антиоксидантные свойства: ингибирует фосфолипазу A2, активирует каталазу, снижая содержание активных форм кислорода и подавляя процессы перекисного окисления липидов, оказывает выраженное мембраностабилизирующее действие и активирует энергетический метаболизм при различных патологиях, в частности, при сердечно-легочной недостаточности [26, 27].

Нарушение кровотока в сердечной мышце и развивающаяся гипоксия глубоко нарушают метаболизм миокарда. Возобновление тока крови (реперфузия) является самым эффективным способом прекращения действия патогенных факторов ишемии миокарда и устранения последствий их влияния на сердце [45]. Однако начальный этап постокклюзионной реперфузии коронарных сосудов и миокарда представляет особую опасность, поскольку при замедленном кровотоке накапливаются многочисленные супероксидные радикалы и токсины, которые при реперфузии распространяются по всему организму, и это нередко сопровождается существенными расстройствами функции сердца: развитием аритмий, включая фибрилляцию желудочков, преходящей дестабилизацией показателей центрального и органотканевого кровообращения, дисбалансом биохимических и электрофизиологических параметров сердца, некротическим повреждением миокарда [37, 56].

В исследовательском онкологическом центре Лоуи и центре сосудистых исследований Университета Нового Южного Уэльса (Сидней, Австралия) нами было изучено дозозависимое влияние ПБП-1 на патологическую картину в миокарде крыс с окклюзией левой коронарной артерии [32]. Результаты ультразвукового сканирования сердца через 2 ч реперфузии, то есть после снятия лигатуры, показали, что сердечный выброс крови животных снижался до 52-54%, по сравнению с интактными крысами, у которых он составлял 97-99%, а введение во время ишемии эффективной дозы ПБП-1 20 мкг/кг массы животного восстанавливало нормальный сердечный выброс крови, тогда как повышение дозы ПБП-1 вдвое не вызывало достоверных изменений. Эта же доза ПБП-1 снижает интенсивность окислительного стресса в тканях сердечной мышцы в ранний постреперфузионный период, а именно: на 40-45 % падает содержание супероксидных радикалов и на 20-25 % снижается уровень продуктов перекисного окисления липидов, диеновых и триеновых конъюгатов, повышенное содержание которых характерно для ишемически пораженного сердца и свидетельствует о снижении собственной антирадикальной активности миокарда [1].

Антиоксидантная активность подобранной эффективной дозы ПБП-1 проявлялась и в подавлении при экспериментальной ишемии инфильтрации нейтрофилов и миелопероксидазной активности в миокарде, которая является одной из наиболее адекватных диагностических критериев риска развития инфаркта миокарда [35, 46]. Все перечисленные эффекты гипоталамического цитокина вкуче способствуют более высокой сохранности кардиомиоцитов и уменьшению зоны инфаркта.

#### ***Повреждения миокарда при панкреонекрозе***

Развитие сердечной недостаточности вплоть до инфаркта миокарда наблюдается и при экспериментальном панкреатите [9, 50]. Одним из доминирующих мнений относительно развития панкреатита является гипотеза о ведущей роли нарушения внутриклеточного транспорта и секреции в экзокринных панкреоцитах, что сопровождается активированием ферментов в тканях поджелудочной железы и началом каскада реакций, приводящих к ее аутолизу [21, 41]. Панкреонекроз, тяжелая форма острого панкреатита, характеризуется высокой смертностью – около 30 %, и ранней смертью [17, 18]. Деструктивные панкреатиты обычно сопровождаются оксидативным стрессом, расстройствами центральной гемодинамики и микроциркуляции, в основе которых лежит панкреатический шок, зачастую приводящий к летальному исходу заболевания в первые 24-72 ч от начала приступа [44, 51]. При этом электрофизиологические сдвиги свидетельствуют о развитии гипоксии и миокардиодистрофии вплоть до состояния, характерного для инфаркта миокарда [55]. Экспериментальные исследования позволили разграничить механизмы изолированного воздействия панкреатогенных факторов на функции кардиомиоцитов при остром деструктивном панкреатите, а именно: ключевой эффект панкреатических протеаз – это выраженный дисбаланс окислительно-восстановительных процессов, влекущий за собой развитие вторичных альтераций кардиомиоцитов и прогрессирование ишемии, нарушение структуры ионных каналов, энергетический дисбаланс, вызывающие диастолическую дисфункцию миокарда [5, 6]. Авторы показали также депрессивное воздействие панкреатогенных токсинов на сократительный аппарат сердечной мышцы.

Ишемизированной поджелудочной железой при остром панкреатите, как и шоках разного происхождения, вырабатывается миокард депрессирующий фактор (МДФ), токсический октапептид, повреждающий сердечную мышцу, содержание которого нарастает параллельно с увеличением активности сывороточной альфа-амилазы, фермента-маркера нарушенной функциональности поджелудочной железы

[19, 42]. Исследование влияния нейрого르몬а “С” при остром панкреатите выявило новые направления его применения. В острый период развития панкреатита (первые 3 ч воспаления поджелудочной железы), когда активность альфа-амилазы повышается от 8 до 12 раз, однократное введение нейрого르몬а “С” снижает ее активность на 80-85 %, и, как выяснилось, происходит инактивирование октапептида, разрушается его структура, включая случаи достижения им миокарда [4, 40]. Эти эффекты нейрого르몬а “С” сопровождаются быстрым восстановлением некротических участков поврежденной сердечной мышцы, вплоть до интактного уровня.

Кроме того, при панкреатите одним из основных патогенных факторов считается кальций, который играет ключевую роль в трансформации отека панкреатита в некротический [49, 60]. Отметим, что избыток кальция в кардиомиоцитах вызывает разобщение дыхания и фосфорилирования в митохондриях с последующим энергодефицитом, приводит к недостаточности сократительной функции миокарда со снижением силы сокращений и развитием контрактур [11]. Вдобавок для нормального функционирования кардиомиоцитов важно не только наличие соответствующего количества  $Ca^{2+}$ , но и состояние  $Ca^{2+}$ -связывающих белков саркоплазматического ретикулума и их кислотно-щелочная характеристика [58]. Особенно важным, на наш взгляд считается нарушение сродства к ионам кальция мембранных белков митохондрий и саркоплазматического ретикулума (СР) (основного депо кальция в физиологических условиях) кардиомиоцитов. В норме в мембранах СР содержатся 5 кислых  $Ca^{2+}$ -связывающих белков, кальсеквестрин (о.м.м. 55 кДа) и Са-связывающий белок, который в условиях ДСН-электрофореза расщепляется на две субъединицы. Результаты, полученные нами, свидетельствуют о том, что с первых минут развития панкреатита, эти белки начинают терять Са-связывающую способность при отсутствии достоверных количественных изменений – полностью теряется сродство у 4-х из 5-ти кислых белков и у кальсеквестрина (м.в. 55 кДа), тогда как у Са-АТФазы оно полностью сохраняется [31]. В противоположность этим классическим  $Ca^{2+}$ -связывающим белкам, такое свойство, которое не обнаруживается в физиологических условиях, приобретает мембранный белок СР с о.м.м. 33 кДа. При этом  $Ca^{2+}$ -связывающая способность данного белка повышается за счет изменения его физико-химических свойств, а не содержания, и она компенсирует утраченное сродство к ионам кальция вышеперечисленных семи белковых молекул, способствуя поддержанию нормального уровня свободного кальция в кардиомиоцитах. Отметим, что содержание самого мембранного белка СР с о.м.м. 33 кДа на разных стадиях развития патогенеза меняется примерно на 10% [2]. Очистка и подробное изучение физико-химических свойств этого белка выявило изменения его изоэлектрической точки от рН 8,2-8,4, характерного для нормы, до 5.9 на фоне развития патогенеза за счет синтеза de novo в патологических условиях глутаминовой и аспарагиновой аминокислот и включением их в состав белка – их содержание в нем возрастает в 2.4 раза [31]. Выявленные механизмы повреждения миокарда имеют важное значение как для выявления больших острым панкреатитом с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, так и их лечения.

Нами было показано, что через 24 и 48 ч после инициации экспериментального панкреонекроза двукратное введение ранее выявленной эффективной дозы уже упомянутого гипоталамического цитокина ПБП-1 практически восстанавливает  $Ca^{2+}$ -связывающие свойства мембранных белков митохондрий и СР клеток сердечной мышцы, обеспечивая нормальные механизмы депонирования кальция, одновременно аннулируя компенсаторное проявление новых свойств мембранного белка СР с о.м.м. 33 кДа, что свидетельствует о нормализации микроокружения кардиомиоцитов [33].

***Развитие инфаркта миокарда и острого панкреатита на фоне экспериментального синдрома длительного раздавливания***

Еще одна модель повреждения миокарда была разработана и изучена в отделе “патологической биохимии и радиоизотопных методов” Института биохимии НАН РА им. акад. Г. Бунятына под руководством профессора Г. Геворкяна. В этой модели сердечно-сосудистая недостаточность развивается при экспериментальном синдроме длительного раздавливания (СДР) [3]. СДР, или так называемый краш-синдром, синдром Биватерса, описан в 1941 году английским ученым и врачом как следствие травматического повреждения скелетных мышц, развитие Валериановой или антероградной дегенерации в периферийных нервах после их разрыва и сдавливания (под обломками при бомбежках, землетрясениях и пр.) [20]. Декомпрессии, снятие сдавливания и восстановление тока крови в поврежденных конечностях сопровождается выбросом токсических соединений, включая пептиды, образовавшиеся при анаэробном протеолизе миоглобина, которые проникают в кровь, вызывая токсемию и системные патологические изменения [38]. **Основными факторами токсемии при СДР** являются гиперкалиемия, поражающая сердце, почки и гладкую мускулатуру; биогенные амины, вазоактивные полипептиды и протеолитические лизосомальные ферменты, вызывающие респираторный дистресс-синдром; миоглобинемия, приводящая к блокаде канальцев и нарушению реабсорбционной функции почек; развитие аутоиммунного состояния с образованием аутоантител к собственным антигенам [22, 43]. У пострадавших с СДР достоверно увеличивается количество палочкоядерных лейкоцитов и возникает периваскулярный интерстициальный отек, гранулоциты проникают в интерстиций из просвета капилляров, где происходит их дегрануляция. Кроме гранул с ферментами, они продуцируют свободные кислородные радикалы, блокирующие плазменные ингибиторы ферментов и повышающие проницаемость капиллярной мембраны [10].

В Институте биохимии НАН РА была разработана экспериментальная модель СДР на белых крысах и проведено обширное исследование биохимических процессов и морфологической картины поврежденных органов и тканей. Была зафиксирована интоксикация организма в целом продуктами пептидной природы, образующимися в результате анаэробного расщепления мышечного миоглобина в условиях долговременной (более 2-5 ч и более) компрессии. Нами были выявлены четыре токсических пептида, образующиеся при СДР после долговременной компрессии, в их числе нанопептид, фрагмент миоглобина, состоящий из 9-ти аминокислотных остатков, который полностью совпадает с МДФ за исключением девятой аминокислоты аргинина на N-терминальном конце, проявляет свойства МДФ, и, подобно последнему накапливаясь в миокарде, вызывает ишемию, развитие некроза, ведущие к инфаркту миокарда и остановке сердца [34]. Клинические результаты показали, что наложение действия октапептида (МДФ) и нанопептида приводят к смерти людей от инфаркта миокарда через 24-48 ч после развития острого панкреатита и в первые сутки после компрессии, когда после декомпрессии (реперфузии) при СДР через активированный кровоток происходит одновременное наполнение миокарда как октапептидом, так и нанопептидом. Дальнейшие исследования показали, что октапептид (МДФ), который образуется и при панкреонекрозе, не проникает через гемато-энцефалический барьер, и лишь после присоединения к N-терминальному концу аргинина способен проникать в мозг [33]. Этот механизм “обратного захвата” работает и в отношении других небольших пептидов, образующихся при СДР, которые в виде “аргининобелков” проникают в мозг, вызывая нейродегенеративные поражения нервной ткани [30, 57].

ПБП-1 проявляет высокую активность в нейтрализации токсинов и активации иммунного ответа при СДР и панкреонекрозе, патологических процессах, со-

проводящихся развитием кардиомиопатии, вплоть до инфаркта миокарда – он оказывает системное влияние, стимулируя синтез белка и утилизацию глюкозы в тканях различных органов, [25, 34]. Примечательно, что введение подобранных доз ПБП-1 сразу после компрессии и через час декомпрессии оказывало действие, сходное с таковым при панкреонекрозе, а именно: быстро разрушается нанопептид, образовавшийся при СДР-индуцированном расщеплении миоглобина, столь же резко активируется иммунитет, восстанавливается нарушенный белковый обмен, восстанавливается спектр мембранных белков митохондрий и СР кардиомиоцитов и их сродство к ионам кальция [33]. При этом изучение патогистологической картины после обработки ПБП-1 показало восстановление морфологических нарушений миокарда и остальных клеток и тканей, выявленных при СДР и панкреонекрозе.

Таким образом, проведенные в отделе “патологической биохимии” исследования молекулярных механизмов повреждения миокарда с использованием различных экспериментальных моделей выявили абсолютное сходство в отношении транслокации ионов кальция в митохондриях и СР миокарда, сродства к ионам кальция мембранных белков митохондрий и СР, уровнем синтеза и деградации мембранных белков вышеизложенных органелл, морфологической картиной повреждения миокарда и многими другими факторами. При патогенезе панкреонекроза и СДР выявлена подробная картина некротического повреждения миокарда и развитие инфаркта миокарда, обусловленная совокупным воздействием на миокард окта- и нанопептидов. Продемонстрировано корректирующее влияние гипоталамических кардиоактивных соединений на выявленные механизмы, что открывает новые перспективы в отношении их полифункционального воздействия и возможного терапевтического потенциала для лечения пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с различными патологиями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Афанасьев С.А., Вечерский Ю.Ю., Максимов И.В., Марков В.А., Реброва Т.Ю.* Кардиопротекторный эффект антиоксиданта гистохрома в кардиологической и кардиохирургической клинике. Томск: STT, 150 с, 2012.
2. *Геворкян А.Г.* Новый кальций-связывающий белок мембран саркоплазматического ретикулаума при остром панкреатите. Мед. наука Армении, 38, 1-2, с. 35-39, 1998.
3. *Геворкян А.Г., Барсегян В.О., Айрапетян Р.Л., Алчуджян Н.Х., Мовсесян Н.О., Геворкян Г.А.* Развитие инфаркта миокарда при остром панкреатите на фоне синдрома длительного раздавливания. Мед. наука Армении, 55, 1, с. 36-45, 2015.
4. *Геворкян Г.А.* Регуляторное влияние нейрогормона “С” на метаболизм миокарда при изопротереноловом повреждении и панкреонекрозе. Докт. дисс. Ереван, 1998.
5. *Ершов А.В.* Роль гипоксических повреждений миокарда в развитии сердечной недостаточности при панкреонекрозе. Патол. физиол. эксп. терап., № 4, с. 17-20, 2009.
6. *Ершов А.В., Долгих В.Т.* Влияние панкреатогенных факторов на сократимость и метаболизм изолированного сердца крысы. Сибирский Мед. ж. (Иркутск), 2015, № 6, с. 63-68.
7. *Ершов К.И.* Изучение влияния препарата тромбовазим на миокард при окклюзионном инфаркте. К.И. Ершов, А.А. Серяпина, О.В. Повешенко. Материалы XI Международной конф. “Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии”. Новосибирск, с. 124-126, 2013.
8. *Ершов К.И., Ноговицин А.В., Галунская М.А., Серяпина А.А., Егорова К.В., Бахарева К.И.* Модификация метода ишемии/реперфузии миокарда. Ж. “Медицина и образование в Сибири”, № 3, 1-7, 2014.

9. *Канаян А.С., Пермьяков Н.К., Ханданян Р.К., Геворкян Г.А.* Сочетанная патология поджелудочной и сердечной мышцы при инфаркте миокарда и остром деструктивном панкреатите. Архив патологии, № 5, с. 56-61, 1996.
10. *Кузин М.И.* Синдром длительного раздавливания. М., 140 с., 1969.
11. *Маслов О.В., Винокуров А.А., Алабовский В.В.* Активация интенсивности поглощения кислорода митохондриями сердца кальцием, проникающим в миокард посредством  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  обмена. Вестник ВГУ, № 1, с. 94-98, 2010.
12. *Непомнящих Л.М.* Патологическая анатомия и ультраструктура сердца. 323 с., 1981.
13. *Срапионян Р.М.* Нейроспецифические белок-гормональные комплексы. Успехи физиол. наук, 27, 1, с. 21-31, 1996.
14. *Целлариус Ю.Г., Семенова Л.А.* Гистопатология очаговых метаболических повреждений миокарда. Новосибирск: Наука, 212 с., 1972.
15. *Чавушян В.А., Срапионян Р.М., Паронян Ж.* Протекторный эффект кардиоактивных гипоталамических белок-гормональных комплексов "С" и "Г" при повреждении периферических нервов. Информ. Технологии и менеджмент, № 2, с. 218-230, 2004.
16. *Aprikyan V.S., Galoyan A.A.* New hypothalamic peptides in regulation of thymocytes differentiation. J. Neurochem., 19, 3, p. 227-231, 2002.
17. *Banks P.A.* Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. Gastrointest Endosc. 2002; v. 56, S226-S230.
18. *Baron T.H., Morgan D.E.* Acute Necrotizing Pancreatitis. N. Engl. J. Med., 340, p. 1412-1417, 1999.
19. *Beger H.G., Rau B.M.* Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. World J. Gastroenterol., 13, 38, p. 5043-5051, 2007.
20. *Bywaters E.G.* 50 years on: the crush syndrome. BMJ, 1990, v. 301 (6766), p. 1412-1415.
21. *Chan Y.C., Leung P.S.* Acute pancreatitis: animal models and recent advances in basic research. Pancreas, 34, 1, p. 1-14, 2007.
22. Eurolab. Медицинский портал. Что такое Синдром длительного сдавливания.
23. *Fan J., Shuba Y.M., Morad M.* Regulation of cardiac sodium-calcium exchanger by beta-adrenergic agonists. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 93, 11, p. 5527-5532, 1996.
24. *Galoyan A.A.* Biochemistry of novel cardioactive hormones and immunomodulators of the functional system neurosecretory hypothalamus – endocrine heart. Nauka Publishers. Moscow, 240 p., 199.
25. *Galoyan A.A.* Brain Neurosecretory Cytokines: Immune Response and Neuronal Survival. Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York, 188 p., 2004.
26. *Galoyan A.A., Aprikyan V.S.* Proline rich polipeptide as regulator of injury immune system. Neurochem. Res., 27, 4, p. 305-312, 2002.
27. *Galoyan A.A., Kevorkian G.A., Voskanian L.H., Alexanian S.S., Muradian M.S.* Neurohormonal regulation of calcium in the cell. Neurochem. Res., 1988, v. 13 (5), p. 493-498.
28. *Galoyan A.A., Srapionian R.M.* Protein-hormonal complexes in the hypothalamus as neurochemical system of regulation. Neurochem. Res., 8, 12, p. 1511-1535, 1983.
29. *Galoyan K.A., Temple T.H., Galoyan A.A.* Cytostatic effect of novel mTOR inhibitor, PRP-1 (galarmin) in MDA 231 (ER-) breast carcinoma cell line. PRP-1 inhibits mesenchymal tumors. Tumor Biol., 32, 4, p. 745-751, 2011.
30. *Gillen C., Jander S., Stoll G.* Sequential expression of mRNA for proinflammatory cytokines and interleukin-10 in the rat peripheral nervous system: comparison between immune-mediated demyelination and Wallerian degeneration. J. Neurosci. Res., 51, 4, p. 489-496, 1998.
31. *Guevorkyan A.G.* Alterations in calcium-binding properties of sarcoplasmic reticulum membrane proteins following cardiac injury. Inter. J. Biochem. Res. Rev., 3, 1, p. 1-10, 2014.
32. *Guevorkyan A.G.* Hypothalamic Proline Rich Peptide-1 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury Eur. Chem. Bull., 6, 1, p. 49-53, 2017.
33. *Guevorkyan A.G., Alchujyan N.Kh., Mikaelyan H.M., Barseghyan V.H., Hairapetyan H.L., Khachatryan H.F., Grigoryan V.S., Melkonyan L.H., Chailyan S.G., Kevorkian G.A.* Beneficial effects of hypothalamic proline-rich peptide-1 on the heart failure associated with experimental pancreatic necrosis and crush syndrome. Eur. Chem. Bull., 5, 6, p. 259-265, 2016.



34. Guevorkyan A.G., Kanayan A.S., Chailyan G.G., Danielyan K.E., Hayrapetyan H.L., Barsegyan K.A., Kevorkian G.A. The influence of hypothalamic cytokine PRP on protein synthesis in brain subcellular compartments in crush syndrome. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.*, 11, 3, p. 184-188, 2011.
35. Heslop C.L., Frohlich J.J., Hill J.S. Myeloperoxidase and C-reactive protein have combined utility for long-term prediction of cardiovascular mortality after coronary angiography. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 55, 11, p. 1102-1109, 2010.
36. Hoek J.B., Walajtys-Rode E., Wang X. Hormonal stimulation, mitochondrial Ca<sup>2+</sup> accumulation, and the control of the mitochondrial permeability transition in intact hepatocytes. *Mol. Cell Biochem.*, 174, 1-2, p. 173-179, 1997.
37. Holt A.W., Tulis D.A. Experimental rat and mouse carotid artery surgery: Injury & Remodeling Studies. ISRN Minim. Invas. Surg., 167407, 2013.
38. Huber F.X., Herzog L., Werle E., Glaser F. Crush syndrome in polytrauma – octreotide in a novel therapeutic concept. *Clin. Nephrol.*, 52, 6, p. 392-394, 1999.
39. Katsube Y., Yokoshiki H., Nguyen L., Sperelakis N. Differences in isoproterenol stimulation of Ca<sup>2+</sup> current of rat ventricular myocytes in neonatal compared to adult. *Eur. J. Pharmacol.*, 317, 2-3, p. 391-400, 1996.
40. Kevorkian G.A., Galoyan A.A., Kanayan A.S., Voskanian L.H. Acute pancreatitis and myocardium: influence of neurohormone “C”. *J. Appl. Cardiol.*, 5, 3, p. 212-219, 1995.
41. Kevorkian G.A., Hayrapetyan H.L., Guevorkian A.G., Kanayan A.S., Chailyan G.G., Barsegyan K.A. The influence of hypothalamic cytokine PRP on protein synthesis in brain subcellular compartments in crush syndrome. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.*, 11, 3, p. 184-188, 2011.
42. Król R., Kuśmierski S. The role of intracellular activation of enzymes in pathogenesis of acute pancreatitis. *Przegl. Lek.*, 54, 1, p. 67-69, 1997.
43. Lefer A.M. Pathophysiological role of myocardial depressant factor as a mediator of circulatory shock. *KlinWochenscher.* 60, p. 713-716, 1982.
44. Liu S., Yu Y., Luo B., Liao X., Tan Z. Impact of traumatic muscle crush injury as a cause of cardiomyocyte-specific injury: an experimental study. *Heart Lung Circ.*, 22, 4, p. 284-90, 2013.
45. Mergener K., Baillie J. Acute pancreatitis. *BMJ*, 316, 7124, p. 44-48, Review, 1998.
46. Mill J.G., Stefanon I., dos Santos L., Baldo M.P. Remodeling in the ischemic heart: the stepwise progression for heart failure. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 44, p. 890-898, 2011.
47. Mocatta T.J., Pilbrow A.P., Cameron V.A., Senthilmohan R., Frampton C.M., Richards A.M., Winterbourn C.C. Plasma concentrations of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 49, 20, p. 1993-2000, 2007.
48. Nan J., Zhu W., Rahman M.S., Liu M., Li D., Su S., Zhang N., Hu X., Yu H., Gupta M.P., Wang J. Molecular Regulation of Mitochondrial Dynamics in Cardiac Disease. *Biochim. Biophys. Acta*, Mar 22. pii: S0167-4889 (17) 30060-5. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.03.006. [Epub ahead of print], 2017.
49. Pelzer S., You Y., Shuba Y.M., Pelzer D.J. Beta-adrenoceptor-coupled Gs protein facilitates the activation of cAMP-dependent cardiac Cl<sup>-</sup> current. *Am. J. Physiol.*, 273, (6 Pt 2), p. H2539-H548, 1997.
50. Peng T., Peng X., Huang M., Cui J., Zhang Y., Wu H., Wang C. Serum calcium as an indicator of persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am. J. Emerg. Med.*, 2017, pii: S0735-6757(17)30095-5. doi: 10.1016/j.ajem.2017.02.006. [Epub ahead of print]
51. Pezzilli R., Barassi A., Melzid'Eril G. Cardiovascular alterations associated with acute pancreatitis. *Pancreat Disorders Ther.* 2012; 2:3 e118. doi:10.4172/2165-7092.1000e118.
52. Sato H., Siow R.C., Bartlett S., Taketani S., Ishii T., Bannai S., Mann G.E. Expression of stress proteins heme oxygenase-1 and -2 in acute pancreatitis and pancreatic islet betaTC3 and acinar AR42J cells. *FEBS Lett.*, 405, 2, p. 219-223, 1997.
53. Srapionian R.M. Neurosecretory hypothalamus is a source of organotropic neurohormones and immunomodulators. *Neurokhimia*, 19, p. 157-160, 2002.
54. Srapionian R.M., Galoyan A.A. Cardioactive protein-hormonal complexes of brain and heart. *Neurochem. Res.*, 35, 6, p. 912-916, 2010.
55. Strader C.D., Fong T.M., Tota M.R., Underwood D., Dixon R.A. Structure and function of G protein-coupled receptors. *Annu. Rev. Biochem.*, 63, p. 101-32, 1994.

56. *Thandassery R.B., Choudhary N., Bahl A., Kochhar R.* Characterization of Cardiac Dysfunction by Echocardiography in Early Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2017 Apr 11. doi: 10.1097/MPA.0000000000000820. [Epub ahead of print]
57. *Uysal A., Sahna E., Ozguler I.M., Burma O., Ilhan N.* Effects of apocynin, an NADPH oxidase inhibitor, on levels of ADMA, MPO, iNOS and TLR4 induced by myocardial ischemia reperfusion. *Perfusion*, 30, 6, p. 472-477, 2015.
58. *Walikonis R.S., Poduslo J.F.* Activity of cyclic AMP phosphodiesterases and adenylyl cyclase in peripheral nerve after crush and permanent transection injuries. *J. Biol. Chem.*, 273, 15, p. 9070-9077, 1998.
59. *Zakharov S.D., Li X., Red'ko T.P., Dilley R.A.* Calcium binding to the subunit c of E. coli ATP-synthase and possible functional implications in energy coupling. *J. Bioenerg. Biomembr.*, v. 28, 6, p. 483-494, 1996.
60. *Zeiders J.L., Seidler F.J., Slotkin T.A.* Ontogeny of regulatory mechanisms for beta-adrenoceptor control of rat cardiac adenylyl cyclase: targeting of G-proteins and the cyclase catalytic subunit. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 29, 2, p. 603-615, 1997.
61. *Zhou W., Shen F., Miller J.F., Han Q., Olson M.S.* Evidence for altered cellular calcium in the pathogenetic mechanism of acute pancreatitis in rats. *J. Surg. Res.*, 60, 1, p. 147-155, 1996.

*Поступила 09.01.2016*