

Разработка на основе агонистов опиоидных рецепторов препаратов для профилактики социально значимых заболеваний

Общеизвестно, что главной причиной смертности взрослого трудоспособного населения России являются сердечно-сосудистые заболевания: инсульт, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочных артерий, инфаркт кишечника и другие сосудистые катастрофы [Население России 2014. Двадцать второй ежегодный демографический доклад., 2016]. В Томском регионе внутригоспитальная летальность при остром инфаркте миокарда (ОИМ) составляет 13,8% [Марков В.А. и др., 2011]. Единственным эффективным методом лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) остаётся реканализация инфаркт-связанной коронарной артерии. Однако часть пациентов погибает уже после реканализации инфаркт-связанной коронарной артерии в результате реперфузионного повреждения сердца. Среди пациентов, перенесших ОИМ, 55% человек возвращается к профессиональному труду в полном объёме, 22% вынуждены уменьшить объём или квалификацию труда, а 23% полностью утратили трудоспособность [Николаева Н.В. и др., 1997]. Эти данные свидетельствуют о большой социальной значимости разработки лекарственных препаратов, предупреждающих ишемические и реперфузионные повреждения сердца, лежащих в основе патогенеза ОИМ.

Одной из причин высокой инвалидизации и летальности пациентов с ОИМ является отсутствие высокоэффективных препаратов, способных предупреждать реперфузионные повреждения сердца. После того, как в 2003 г. группа проф. J. Vinten-Johansen [Zhao et al., 2003] обнаружила феномен, названный «ишемическим посткондиционированием», у кардиологов появилась надежда на разработку нового высокоэффективного метода лечения ОИМ. Суть феномена сводится к тому, что после нескольких сеансов кратковременной ишемии-реперфузии сердца, во время возобновления перфузии миокард становится устойчивым к патогенному действию реперфузии, что в конечном итоге ведёт к уменьшению размера инфаркта. По этой причине многими компаниями ведутся исследования по созданию препаратов, имитирующих феномен посткондиционирования. Несомненный интерес в этом отношении представляют агонисты опиоидных рецепторов.

В 2008 г J.N. Peart и соавт. показали [Peart et al., 2008], что агонист каппа1-ОР U-50,488 может имитировать феномен посткондиционирования, то есть предупреждать реперфузионные повреждения сердца и уменьшать размер инфаркта, когда ишемическое повреждение уже произошло. Остается неясным, может ли U-50,488 предупреждать возникновение других проявлений реперфузионного повреждения миокарда: сократительной дисфункции, реперфузионных аритмий. Неизвестно, в какой мере другие опиоиды имитируют феномен посткондиционирования. Во многом остаётся неясен рецепторный и сигнальный механизм кардиопротекторного эффекта U-50,488. Результаты наших предварительных исследований свидетельствуют, что не только U-50,488, но и другие агонисты каппа-ОР способны предупреждать реперфузионные повреждения сердца. Следует отметить, что агонисты каппа-ОР не вызывают формирования зависимости [Lahti et al., 1982; VonVoigtlander et al., 1983; Cowan et al., 1988], что даёт им определенные преимущества по сравнению с морфином при клиническом применении. Есть данные, что инфаркт-лимитирующий эффект после коронароокклюзии может оказывать пептидный агонист мю-ОР Eribis peptide [Gross G.J. et al., 2012a; 2012b]. Вместе с тем, до сих пор нет чёткого понимания в вопросе о том, на какие опиоидных рецепторов следует воздействовать для повышения толерантности сердца к действию реперфузии. Неясно, где в организме локализуются ОР, регулирующие толерантность сердца к действию реперфузии: в сердце, головном мозге или в ином

органе. Неизвестно, какие внутриклеточные сигнальные механизмы участвуют в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта опиоидов во время реперфузии.

Цель проекта: изучить роль опиоидных рецепторов и сопряженных с ними внутриклеточных сигнальных механизмов в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта опиоидов во время реперфузии сердца.