

ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

О ЗНАЧИМОСТИ NO-СИНТАЗЫ, АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА,
КИНАЗ И K_{ATP} -КАНАЛОВ В РЕАЛИЗАЦИИ ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩЕГО
ЭФФЕКТА АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ

© 2022 г. Н. В. Нарыжная¹, *, Л. Н. Маслов¹, И. А. Деркачев¹, F. Fu²

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

²Четвертый военно-медицинский университет, Сиань, Китай

*E-mail: natalynar@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.02.2022 г.

После доработки 06.03.2022 г.

Принята к публикации 08.03.2022 г.

Показано, что кардиопротекторный эффект хронической гипоксии (ХГ) связан с активацией индуцибельной NO-синтазы. Установлено, что активные формы кислорода принимают участие в повышении устойчивости сердца к ишемии/реперфузии после ХГ. Продемонстрировано, что инфаркт-лимитирующий эффект ХГ зависит от открытия митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов (мито K_{ATP} -каналов). Установлено, что δ -изоформа протеинкиназы С участвует в кардиопротекторном эффекте адаптации к гипоксии. Показано, что ХГ усиливает экспрессию фосфорилированной протеинкиназы С, фосфорилированной регулируемой внеклеточными сигналами киназы, Ca^{2+} /кальмодулинкиназы II, фосфорилированной р-38-киназы, фосфорилированной АМФ-активируемой протеинкиназы, а также гексокиназы-1 и гексокиназы-2. Представленные данные указывают, что митоген-активируемая протеинкиназа (MEK1/2) участвуют в кардиопротекторном эффекте адаптации к гипоксии. Роль предсердного натрийуретического пептида, эритропоэтина, эндотелина-1, фосфатидилинозитол-3-киназы, протеинкиназы G, c-Jun N-терминальная киназы и р38-киназы в защитном эффекте адаптации к гипоксии требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: сердце, хроническая гипоксия, киназы, NO-синтаза, K_{ATP} -каналы

DOI: 10.31857/S0869813922040069

Адаптация к хронической гипоксии (ХГ) положительно влияет на устойчивость сердца к патогенному действию ишемии/реперфузии (И/Р). ХГ оказывает инфаркт-лимитирующий [1] и антиаритмический [2, 3] эффекты, а также улучшает сократимость сердца в период реперфузии [4]. Существуют данные о том, что длительное пребывание человека на высоте более 1800 м приводит к повышению толерантности сердца к И/Р [5]. Было показано, что проживание в условиях высокогорья снижает вероятность возникновения инфаркта миокарда, по сравнению с популяцией людей, проживающих на уровне моря [5]. Кроме того, ХГ препятствует развитию ишемической болезни сердца [6].

Вместе с тем ХГ вызывает формирование легочной гипертензии [7–9], которая по данным некоторых авторов носит обратимый характер [10]. Тем не менее ХГ, по нашему мнению, нельзя использовать с целью повышения толерантности сердца к И/Р, поскольку ХГ ведет к формированию легочной гипертензии.

Почему следует изучать молекулярный механизм кардиопротекторного эффекта ХГ? Установлено, что инфаркт-лимитирующий эффект ХГ сохраняется в течение месяца после прекращения гипоксического воздействия [11]. Для сравнения, кардиопротекторный эффект ишемического прекондиционирования сохраняется в течение трех суток [12]. Следовательно, выяснение молекулярной природы мишеней, обеспечивающих адаптационную толерантность сердца к И/Р, создаст предпосылки для создания принципиально новых кардиопротекторных препаратов. В регулировании устойчивости сердца к И/Р принимают участие киназы, NO-синтаза (NOS) и АТФ-чувствительные калиевые каналы ($K_{\text{АТФ}}$ -каналы) [13]. Основываясь на этих данных, были основания предполагать, что они также участвуют и в адаптивном повышении устойчивости сердца к И/Р после ХГ.

Таким образом, цель данного обзора – обобщение имеющихся в современной научной литературе данных о роли NOS, киназ и $K_{\text{АТФ}}$ -каналов в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ХГ. Новизна представленной обзорной статьи заключается в представлении новых данных об участии гормонов и гуморальных факторов, активных форм кислорода (АФК), индуцибельной NOS (iNOS), АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК), mTOR киназы (mammalian target of rapamycin) и Ca^{2+} /кальмодулинкиназы II (СаМКII) в кардиопротекторном эффекте адаптации к гипоксии.

В задачи настоящей обзорной статьи входило проанализировать существующие литературные данные и представить обобщенный анализ молекулярных механизмов кардиозащитного эффекта ХГ.

РОЛЬ NO-СИНТАЗЫ В КАРДИОПРОТЕКТОРНОМ ЭФФЕКТЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Помимо известной функции NOS, а именно синтеза оксида азота (NO^{\bullet}) – вторичного мессенджера, данный фермент принимает участие в феномене ишемического прекондиционирования [13]. Основываясь на этом факте, была выдвинута гипотеза, что NOS также участвует в реализации защитных эффектов адаптации к ХГ.

Исследования показали, что после воздействия ХГ в миокарде усиливается экспрессия iNOS [14–16], нейрональной (nNOS), эндотелиальной (eNOS) [15, 17] и митохондриальной NO-синтазы (mtNOS) [18]. Последняя является nNOS, ассоциированной с внутренней мембраной митохондрий. Обнаружено, что фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (HIF-1 α), стимулирует синтез iNOS в кардиомиоцитах [15, 19, 20].

Помимо влияния на экспрессию перечисленных выше белков, ХГ также оказывает влияние на их активность. Так, в нескольких исследованиях было показано, что адаптация к ХГ повышает активность NOS в миокарде [21–23]. В своих исследованиях, изучая эффекты хронической непрерывной гипоксии (ХНГ), мы обнаружили, что в сыворотке крови и в миокарде крыс наблюдалось повышение уровня нитритов и нитратов [1]. Подобный эффект был отмечен и другими исследователями [24]. Таким образом, ХГ стимулирует синтез NO. Повышение содержания NO, в свою очередь, увеличивает устойчивость сердца к И/Р.

Исследование участия NOS в формировании устойчивости сердца к И/Р с использованием ингибиторов указало на важную роль данной группы ферментов. Эксперименты на изолированных сердцах кроликов, адаптированных к ХГ, показали, что неселективный NOS-ингибитор N-Нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) устраняет повышенную устойчивость к И/Р [25]. В своем исследовании мы обнаружили, что L-NAME нивелирует инфаркт-ограничивающий эффект ХНГ [1]. Такой же эффект оказывало применение ингибитора iNOS S-метилизотиомочевина [1]. Ингибирование nNOS 7-нитроиндазолом не приводило к исчезнове-

нию ХНГ-индуцированного повышения толерантности сердца к И/Р [1]. Таким образом, кардиопротекторный эффект ХГ связан с активацией iNOS.

РОЛЬ ГОРМОНОВ И ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В КАРДИОПРОТЕКТОРНОМ ЭФФЕКТЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Натрийуретические пептиды могут повышать толерантность сердца к И/Р [26, 27]. Casserly и соавт. обнаружили, что воздействие ХГ в течение 3 недель вызывает гипертрофию правого желудочка, увеличивает вызванное гипоксией высвобождение предсердного натрийуретического пептида (ПНУП) из изолированного перфузируемого сердца крысы и увеличивает толерантность сердца к гипоксии [28]. Помимо этого, известно, что уровень ПНУП повышен у пациентов с гипоксемией [29] и у крыс, подвергшихся гипоксии в течение 7 дней [30]. Таким образом, данные указывают на то, что ПНУП может участвовать в кардиопротекторном эффекте ХГ.

Известно, что эритропоэтин может уменьшать повреждение сердца при И/Р [31–33]. Вместе с этим было обнаружено, что ХГ увеличивает уровень эритропоэтина в сыворотке крови коров голштинской породы [34]. Исследования на крысах показали, что уровень эритропоэтина в плазме крови повышался после 2 нед. гипоксии [35]. Кроме этого, обнаружено повышение концентрации эритропоэтина в плазме крови у жителей высокогорья [36]. Следовательно, эритропоэтин может опосредовать инфаркт-лимитирующий эффект ХГ.

В 1996 г. было установлено, что эндотелин-1 способен имитировать кардиопротекторный эффект ишемического preconditionирования посредством активации рецептора эндотелина типа А (ЕТА) и стимуляции протеинкиназы С (ПКС) [37]. В том же году было показано, что эндотелин-1 оказывает кардиопротекторный эффект при И/Р изолированного сердца крысы через активацию рецептора ЕТА, стимуляцию ПКС и открытие митохондриального K_{ATP} -канала (мито K_{ATP} -канала) [38]. Позднее эти данные были подтверждены Duda и соавт. [39]. Исследования демонстрируют, что хроническая гипоксия (10% O_2 в течение 4 нед.) способствует увеличению уровня эндотелина-1 в плазме крови крыс в 1.5 раза [40, 41]. Такой же эффект отмечен после адаптации к хронической периодической гипоксии (ХПГ) (8 ч/день, 21 день) [42]. Помимо этого, адаптация к ХПГ приводила к усилению экспрессии ЕТА в ткани сердца [42]. Таким образом, эндотелин-1 может участвовать в формировании повышенной толерантности сердца к И/Р при адаптации к ХГ.

РОЛЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В КАРДИОПРОТЕКТОРНОМ ЭФФЕКТЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

В 80-е годы прошлого века считалось, что АФК оказывают сугубо негативное влияние, повреждая клетки [13]. На сегодняшний день, благодаря новым исследованиям, известно, что свободные радикалы могут выполнять функцию сигнальных молекул, повышая толерантность сердца к И/Р во время пре- и посткондиционирования [12, 43]. Поэтому были основания предполагать, что АФК могут принимать участие в реализации повышенной устойчивости сердца к И/Р миокарда после адаптации к ХГ.

Показано, что прерывистая гипоксия может защищать изолированные кардиомиоциты сердца крысы от окислительного стресса (H_2O_2 -индуцированной гибели клеток) [44, 45]. Воздействие прерывистой гипоксии (5% O_2 , 5% CO_2 и 90% N_2 , 4 сут, циклы по 30 мин) приводило к значительному снижению уровня АФК после H_2O_2 -индуцированного повышения [45]. Помимо этого наблюдалось увеличение уровней мРНК, кодирующей структуру Cu, Zn-супероксиддисмутазы (СОД) и Mn-СОД. Уровень мРНК, кодирующей каталазу и глутатионпероксидазу (ГП), не изменялся. Ак-

тивность каталазы и ГП были значительно выше после гипоксии [45]. Эти данные свидетельствуют о том, что воздействие прерывистой гипоксии приводит к стимуляции эндогенной антиоксидантной защиты.

Подтверждено что хроническая гипобарическая прерывистая гипоксия способствует увеличению активности СОД в миокарде и снижению уровня малонового диальдегида [46].

Исследование, проведенное на людях, показало, что хроническая гипобарическая гипоксия увеличивала скорость продукции АФК на 38% [47]. Воздействие гипобарической ХГ (4600 м, PO_2 90 мм рт. ст., циклы 4 ч) повышало образование митохондриальных АФК и приводило к увеличению активности каталазы, ГП и СОД [6].

Показано, что воздействие ХПГ (7000 м, 8 ч/день, 25 дней) [48, 49] приводит к уменьшению соотношения зоны некроза к зоне риска (ЗН/ЗР) примерно на 50%. Введение неселективного антиоксиданта N-ацетилцистеина (НАС) в дозировке 100 мг/кг/день частично устраняло этот эффект. Кардиозащитный эффект ХПГ не был устранен полностью, вероятно, потому, что НАС сам может уменьшать соотношение ЗН/ЗР [48, 49].

Кроме этого, известно, что ХПГ вызывает повышение уровня экспрессии ПКС в сердце, а введение НАС устраняет данный эффект адаптации [49]. Поскольку ПКС играет важную роль в регуляции устойчивости сердца к И/Р [50, 51], снижение ее активности может усилить повреждение сердца.

Таким образом, АФК участвуют в повышении устойчивости сердца к И/Р после воздействия ХГ. Однако неизвестно, какие именно свободные радикалы участвуют в данном процессе.

РОЛЬ КИНАЗ В КАРДИОПРОТЕКТОРНОМ ЭФФЕКТЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Протеинкиназа С. Среди киназ, участвующих в реализации феномена ишемического пре- и посткондиционирования, важное место занимает ПКС [12, 13]. Учитывая этот факт, можно было предположить, что данная киназа может играть важную роль в защитном эффекте адаптации к гипоксии.

Изучение того, как ХГ влияет на содержание различных изоформ ПКС в миокарде, показало, что длительная гипоксия приводит к усилению экспрессии и повышению уровня ПКС- δ , ПКС- ϵ , ПКС- ζ [52, 53].

Использование ингибиторов ПКС продемонстрировало, что ПКС играет важную роль в кардиозащитном эффекте ХГ. Так, в исследовании с применением блокатора ПКС хелеритрина не проявлялся кардиозащитный эффект ХПГ [54]. Ротлерин, селективный блокатор изоформы ПКС- δ , устранял инфаркт-ограничивающий эффект ХПГ частично [54]. В своем исследовании, проведенном на изолированных клетках сердца, мы обнаружили, что ротлерин нивелирует повышенную устойчивость кардиомиоцитов к аноксии/реоксигенации [55].

Гипоксия приводит к увеличению содержания дацилглицерола (ДАГ) в миокарде [56]. ДАГ, как известно, может выступать в роли активатора ПКС и, возможно, активирует ее. Вместе с тем, нельзя не отметить, что активность ПКС может увеличиваться под действием свободных радикалов [43] вследствие окислительного стресса после ХПГ [57]. Это подтверждается данными исследований. Так, было показано, что у крыс инфаркт-ограничивающий эффект ХПГ устраняется хроническим введением антиоксиданта N-ацетилцистеина [57]. Изучение влияния ХПГ на кардиомиоциты продемонстрировало повышение их толерантности к аноксии/реоксигенации, а также снижение Ca^{2+} -перегрузки после аноксии/реоксиге-

нации [58]. Использование хелеритрина приводило к устранению позитивных эффектов ХПГ [58].

ЕРК- и МЕК-киназы. Помимо ПКС, в пре- и посткондиционировании сердца участвуют киназы, регулируемые внеклеточными сигналами (ЕРК), и митоген-активируемые протеинкиназы (МЕК) [13]. Было выдвинуто предположение, что они также могут принимать участие в кардиозащитном эффекте ХГ.

В нескольких исследованиях было показано, что ХПГ приводит к повышенной экспрессии ERK2, а также увеличивает содержание активной фосфорилированной ERK1/2 (p-ERK1/2) в миокарде крысы [59, 60]. Применение ингибиторов MEK1/2 U0126 и PD-98059 нивелировало инфаркт-ограничивающий эффект ХПГ [59]. В других публикациях было также продемонстрировано, что адаптация крыс к ХПГ приводит к повышению содержания p-ERK1/2 в ткани сердца [61, 62]. Это подтверждает, что ERK1/2 и MEK1/2 участвуют в кардиозащитном эффекте ХПГ.

СаМКП-киназа. СаМКП при активации уменьшает толерантность сердца к И/Р [63, 64], поэтому предполагалось, что ХГ должна снижать ее активность. Экспериментальные же данные показали, что ХГ приводит к усилению экспрессии в миокарде изоформ СаМКП: СаМКПγ и СаМКПδ [65]. Высокая экспрессия СаМКП после воздействия ХГ была зафиксирована и другими исследователями [66]. Помимо этого, обнаружено, что высокая экспрессия данной киназы минимизирует повреждение клеток во время Ca²⁺-перегрузки [67]. Продемонстрировано, что гипоксия (1% O₂, 5% CO₂ и 94% N₂, 12 ч) приводит к активации СаМКПδA и фосфорилированного рианодинового рецептора 2-го типа (p-RyR2) в кардиомиоцитах крысы. Данные эффекты ослаблялись нокаутом СаМКПδA [68]. Помимо этого, нокаут СаМКПδA значительно снижал утечку Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума (СР) кардиомиоцитов, вызванную гипоксией [68]. Нокаут СаМКПδA нормализовал вызванное гипоксией подавление экспрессии саркоплазматической Ca²⁺-АТФазы 2a (SERCA2a) в кардиомиоцитах [68]. Таким образом, ингибирование СаМКПδA может предотвращать утечку Ca²⁺ из СР за счет подавления p-RyR2 и повышения экспрессии SERCA2a.

Однако имеющихся данных пока недостаточно для заключения, что СаМКП способна обеспечивать кардиозащитный эффект при адаптации к ХГ.

Р1ЗК-киназа. Фосфатидилинозитол-3-киназа (Р1ЗК) – еще одна из киназ, участвующих в пре- и посткондиционировании сердца [13]. Как и с другими киназами, были предположения, что она может принимать участие в кардиозащитном эффекте ХГ.

Изучение роли Р1ЗК в реализации инфаркт-ограничивающего эффекта ХПГ с использованием ингибитора LY294002 показало, что применение данного блокатора приводит к полному исчезновению защитного эффекта гипоксии [69]. Другое исследование, выполненное на изолированных сердцах крыс, подвергшихся И/Р после ХПГ, также продемонстрировало что инфаркт-ограничивающий эффект связан с Р1ЗК [59].

Однако существует мнение о том, что адаптация к ХПГ приводит к уменьшению содержания белка Р1ЗК в ткани сердца крысы [62] и снижению экспрессии p-Р1ЗК [70]. Нашему коллективу также не удалось обнаружить участие Р1ЗК в инфаркт-ограничивающем эффекте ХНГ [1]. Используя ингибитор Р1ЗК вортманнин при работе с изолированными кардиомиоцитами крыс после ХНГ, мы продемонстрировали, что он сам не оказывает влияния на толерантность этих клеток к аноксии/реоксигенации и не устраняет их повышенную устойчивость к аноксии/реоксигенации [55]. Таким образом, по имеющимся экспериментальным данным сложно однозначно сделать вывод о роли Р1ЗК в кардиозащитном эффекте ХГ.

p38-киназа. Известно, что p38-киназа участвует в пре- и посткондиционировании [13, 71]. Имеется несколько исследований, в которых изучалась ее роль при адаптации к ХГ. Так, Мисова и соавт. продемонстрировали, что ХПГ приводит к увеличению содержания активной фосфорилированной p38-киназы (p-p38) в левом желудочке миокарда [61]. Другие исследователи обнаружили, что в миокарде младенцев с цианотическими пороками сердца увеличено содержание p-p38-киназы [72]. Однако уровень белка данной киназы в миокардиальной ткани не увеличился у больных бледными пороками [72], что говорит о взаимосвязи ХГ при цианотических пороках с экспрессией p-p38-киназы. Изучение влияния блокаторов p38-киназы на кардиопротекторный эффект ХНГ продемонстрировало, что SB203580 нивелирует защитное действие ХГ [73].

Данные результаты отображают факт того, что адаптация к ХПГ увеличивает содержание p-p38-киназы в ткани левого желудочка. Это, в свою очередь, может повышать устойчивость сердца к И/Р.

JNK-киназа. c-Jun-N-терминальная киназа (JNK) принимает участие в регуляции устойчивости сердца к И/Р. Считается, что ее активация в условиях И/Р миокарда играет сугубо негативную роль в процессе И/Р повреждения миокарда [74, 75]. Однако имеются данные, свидетельствующие, что кардиопротекторный эффект дистанционного прекодиционирования зависит от активности данной киназы [57]. Так, в исследовании на кроликах с использованием куркумина, ингибитора JNK, было продемонстрировано, что ингибирование JNK приводит к исчезновению кардиопротекторного эффекта ХНГ [73]. Было также установлено, что ХПГ приводит к увеличению соотношения фосфорилированной JNK (p-JNK)/JNK в миокарде [76].

Благодаря изучению влияния гипоксии на клеточные культуры было обнаружено, что инкубация кардиомиоцитов H9C2 в течение 72 ч в среде с концентрацией кислорода равной 1%, приводила к повышению содержания в них активной p-JNK [77].

Другие исследования, проведенные на крысах, показали, что после ХПГ не наблюдается увеличения содержания p-JNK в миокарде [78] и изолированных кардиомиоцитах [79]. Исследователям не удалось экспериментально подтвердить изменение общего содержания JNK и p-JNK в ткани сердца крыс, адаптированных к ХПГ [60].

Таким образом, имеются противоречивые результаты, касающиеся изменения общего уровня JNK и p-JNK после адаптации к ХПГ. Вместе с тем, возможно допустить, что ХГ все-таки может способствовать повышению уровня фосфорилированной p-JNK в ткани сердца.

Информация о роли данной киназы в защитном действии ХГ пока представлена лишь одной публикацией [73] и, безусловно, требует дальнейшего изучения.

mTOR. Имеются данные о том, что рапамицин, ингибитор mTOR, устраняет кардиопротекторный эффект ишемического посткондиционирования [80]. Следовательно, были основания предполагать, что mTOR может принимать участие в кардиопротекторном эффекте хронической гипоксии.

Исследование, проведенное на изолированных кардиомиоцитах, продемонстрировало, что экспрессия mPDK mTOR и экспрессия p-mTOR снижается после 48 ч гипоксии [81]. В то же время показано, что ХПГ увеличивает экспрессию p-mTOR в кардиомиоцитах крысы [82]. Сообщается, что рапамицин устраняет кардиопротекторный эффект гипоксического предварительного кондиционирования в кардиомиоцитах посредством ингибирования mTOR [83].

Таким образом, имеющиеся данные не позволяют однозначно ответить на вопрос о роли mTOR в инфаркт-лимитирующем эффекте ХГ.

Протеинкиназа G. Подтверждено, что кардиопротекторный эффект пре- и посткондиционирования обеспечивается при участии цГМФ-зависимой протеинкиназы

G (ПКГ) [13, 84]. Основываясь на данном факте, возможно было предполагать, что данная киназа может принимать участие в инфаркт-ограничивающем эффекте ХГ.

Продемонстрировано увеличение содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в сердце после ХГ [66]. Данный циклический нуклеотид способен активировать ПКГ, но неизвестно, приводит ли увеличение его содержания к активации данной киназы. Следовательно, роль ПКГ в кардиозащитном эффекте ХГ пока неизвестна.

АМРК. Важную роль в реализации феномена пре- и посткондиционирования также играет АМРК [50, 71]. Изучение влияния ХПГ на уровень фосфорилированной АМРК (р-АМРК) показало, что адаптация к гипоксии приводит к повышению уровня данной протеинкиназы в кардиомиоцитах крыс [85, 86].

Подтверждено, что в миокарде младенцев с цианотическими пороками сердца наблюдается повышение активности АМРК [87]. Активность данной киназы также была повышена в клетках H9c2 при ХГ (94% N₂, 5% CO₂, 1% O₂, 48 ч) [87]. Помимо этого, при активации АМРК в клетках H9c2 наблюдалась стимуляция митофагии. Данный эффект устранялся путем ингибирования АМРК [87]. Эти данные свидетельствуют о том, что активация АМРК при ХГ способствует улучшению качества митохондрий и может играть важную роль в кардиопротекторном эффекте ХГ.

Гексокиназа. Известно, что связывание гексокиназы-2 (ГК-2) с митохондриями кардиомиоцитов предупреждает апоптоз клеток миокарда [50]. Исследования этой группы киназ после воздействия ХПГ показали, что адаптация к гипоксии приводит к транслокации ГК в митохондрии [88]. Физиологами было установлено, что адаптация к ХПГ усиливает экспрессию гексокиназы-1 (ГК-1) и ГК-2 в сердце [88]. Кроме того, ХНГ приводит к увеличению экспрессии этих киназ в миокарде [89, 90] и усиливает ассоциацию ГК-2 с митохондриями [90, 91].

Следовательно, можно предположить, что ГК принимает участие в кардиозащитном эффекте ХГ.

GSK3β-киназа. Имеются данные о том, что инактивация киназы гликогенсинтазы 3β (GSK3β) путем фосфорилирования ее молекулы повышает толерантность сердца к И/Р [92, 93]. Однако проведенное позже исследование продемонстрировало, что содержание фосфорилированной GSK3β (р-GSK3β) в миокарде мышей после воздействия ХГ не изменяется [94]. Поэтому можно заключить, что GSK3β не играет значимой роли в реализации кардиозащитного эффекта ХГ. В то же время, стоит отметить, что это единственное исследование, в котором изучалась роль GSK3β в защитном эффекте адаптации к гипоксии.

РОЛЬ K_{ATP}-КАНАЛОВ В КАРДИОПРОТЕКТОРНОМ ДЕЙСТВИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

В кардиомиоцитах есть два основных подтипа K_{ATP}-каналов. Первый подтип представлен сарколеммальными K_{ATP}-каналами (саркK_{ATP}-канал), второй – митохондриальными K_{ATP}-каналами (митоK_{ATP}-канал) [13, 95–97]. Известно, что и первый и второй подтипы играют важную роль в реализации феномена ишемического пре- и посткондиционирования [4, 95, 97, 98]. Установлено, что активация K_{ATP}-каналов увеличивает толерантность сердца к И/Р [13]. Имеющиеся данные дали основания предполагать, что K_{ATP}-каналы принимают участие в кардиозащитном эффекте адаптации к гипоксии.

Работы на клеточных культурах продемонстрировали, что умеренная гипоксия кардиомиобластов H9C2 повышает толерантность клеток к гипоксии/реоксигенации [99]. Использование селективного ингибитора саркK_{ATP}-канала HMR 1098 приводило к устранению этого защитного эффекта [99].

Кроме того, установлено, что умеренная гипоксия увеличивает экспрессию рецептора сульфонилмочевины-2А (SUR2А), который представляет собой регуляторную субъединицу K_{ATP} -канала. При этом экспрессия субъединицы Kir6.2, отвечающей за формирование поры K_{ATP} -канала, не изменялась. Стоит отметить, что усиленная экспрессия HIF-1 α не оказывает влияния на SUR2А [99]. Это говорит о том, что HIF-1 α не принимает участия в регуляции транскрипции мРНК, кодирующей SUR2А.

Эксперименты с ингибиторами PI3K- и MEK-киназ, LY294002 и PD 184352 соответственно, показали, что ингибирование указанных киназ устраняет вызванное гипоксией повышение уровня SUR2А [99]. Эти данные демонстрируют, что PI3K и MEK принимают участие при экспрессии SUR2А в условиях гипоксии.

Эксперименты, проведенные на изолированных сердцах крыс, показали, что адаптация к ХПГ повышает устойчивость сердца к повреждению, связанному с Ca^{2+} -перегрузкой, возникающей при открытии мито K_{ATP} -канала [67]. Другое исследование, проведенное на изолированных сердцах кроликов, адаптированных к гипоксии, продемонстрировало, что глибенкламид, неселективный ингибитор АТФ-чувствительных K^+ -каналов, нивелирует повышенную толерантность сердца к гипоксии [25]. Было обнаружено, что использование блокатора K_{ATP} -каналов МСС-134 приводит к исчезновению инфаркт-ограничивающего и антиаритмического эффектов адаптации к ХПГ [100]. Следует отметить, что МСС-134 блокирует мито K_{ATP} -каналы и одновременно индуцирует открытие сарк K_{ATP} -каналов.

Исходя из имеющихся данных, можно заявить об участии мито K_{ATP} -каналов в кардиозащитном эффекте ХГ. В более позднем исследовании мы подтвердили участие K_{ATP} -каналов в формировании антиаритмического и инфаркт-лимитирующего эффектов ХГ [101]. Было обнаружено, что 5-гидроксидеканоат, селективный ингибитор мито K_{ATP} -канала, и глибенкламид устраняют инфаркт-ограничивающий эффект ХНГ [1].

Однако подтверждают важную роль K_{ATP} -каналов в повышении толерантности сердца к И/Р не все исследователи. Fogel и соавт. в своем исследовании пришли к выводу, что глибенкламид не устраняет повышенную устойчивость правого желудочка сердца крыс к И/Р у адаптированных к ХГ животных [102]. Несмотря на это, большая часть исследований показывает, что кардиопротекторный эффект адаптации к ХГ зависит от активации мито K_{ATP} -канала. Однако нельзя исключать вероятность того, что защитные эффекты ХГ могут быть связаны и с активацией сарк K_{ATP} -канала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная обзорная статья освещает круг вопросов, посвященных молекулярному механизму инфаркт-лимитирующего эффекта адаптации к гипоксии. В обзоре обобщены и проанализированы данные об участии NOS, киназ и K_{ATP} -каналов в реализации данного феномена. Несмотря на то, что феномен адаптации к ХГ исследуется в течение нескольких десятилетий, многие вопросы, касающиеся роли ПНУП, эритропоэтина, эндотелина-1, киназ PI3K, JNK, PKG и p38 в кардиопротекторном эффекте адаптации к гипоксии остаются нерешенными и требуют дальнейшего изучения.

В настоящем обзоре было продемонстрировано, что ХГ приводит к усилению синтеза NO в ткани сердца, а iNOS принимает участие в инфаркт-лимитирующем эффекте адаптации к гипоксии. Установлено, что АФК участвуют в повышении устойчивости сердца к И/Р после ХГ. Представленные данные показывают, что

при ХГ происходит активация сарколеммальных и митохондриальных K_{ATP} -каналов. Адаптация к ХГ усиливает экспрессию ПКК, p-ERK1/2, CaMKII, p-p38, p-AMPK, GK-1 и GK-2. При этом не происходит усиления экспрессии p-GSK3 β -киназы. Подтверждено, что ПКК- δ , ERK1/2, MEK1/2 принимают участие в кардио-о защитном эффекте ХГ. Показано, что инфаркт-лимитирующий эффект ХГ связан с открытием мито K_{ATP} -канала.

Дальнейшие исследования, направленные на выяснение роли ПНУП, эритро-поэтина, эндотелина-1, PI3K, JNK, PKG и p38-киназы в кардиопротекторном эффекте адаптации к гипоксии могут привести к пересмотру представлений о природе данного эффекта и, безусловно, требуют продолжения исследований в этом направлении.

Следует отметить, что понимание молекулярных механизмов, обеспечивающих адаптационную толерантность сердца к И/Р, создаст предпосылки для создания принципиально новых кардиопротекторных препаратов и будет способствовать разработкам новых терапевтических подходов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 21-515-53003). Оценка роли ERK1/2 в инфаркт-лимитирующем эффекте хронической гипоксии выполнена в рамках государственного задания (AAAA-A15-115120910024-0).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.В.Н. предложила концепцию и план обзорной статьи. Л.Н.М. провел обзор литературы. И.А.Д. провел обзор литературы вместе с Л.Н.М. и оформил чистовик статьи. F.F. участвовал в подборе литературных источников к статье.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Tsibulnikov SY, Maslov LN, Naryzhnaya NV, Ma H, Lishmanov YB, Oeltgen PR, Garlid K* (2018) Role of protein kinase C, PI3 kinase, tyrosine kinases, NO-synthase, KATP channels and MPT pore in the signaling pathway of the cardioprotective effect of chronic continuous hypoxia. *Gen Physiol Biophys* 37: 537–547. https://doi.org/10.4149/gpb_2018013
2. *Нарыжная НВ, Мухамедзянов АВ, Ласукова ТВ, Маслов ЛН* (2017) Об участии вегетативной нервной системы в реализации антиаритмического эффекта адаптации к периодической гипобарической гипоксии. *Бюл эксп биол мед* 167: 275–278. [*Naryzhnaya NV, Mukhamedzyanov AV, Lasukova TV, Maslov LN* (2017) On the participation of the autonomic nervous system in the implementation of the antiarrhythmic effect of adaptation to periodic hypobaric hypoxia. *Bull Exp Biol Med* 167: 275–278. (In Russ)].
3. *Meerson FZ, Ustinova EE, Manukhina EB* (1989) Prevention of cardiac arrhythmias by adaptation to hypoxia: regulatory mechanisms and cardiotropic effect. *Biomed Biochim Acta* 48: S83–8.
4. *Maslov LN, Naryzhnaya N V, Prokudina ES, Kolar F, Gorbunov AS, Zhang Y, Wang H, Tsibulnikov SY, Portmichenko AG, Lasukova T V, Lishmanov YB* (2015) Preserved cardiac mitochondrial function and reduced ischaemia/reperfusion injury afforded by chronic continuous hypoxia: role of opioid receptors. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 42: 496–501. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12383>
5. *Winkelmayer WC, Hurley MP, Liu J, Brookhart MA* (2012) Altitude and the risk of cardiovascular events in incident US dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc* 27: 2411–2417. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr681>

6. Mallet RT, Bartscher J, Richalet J-P, Millet GP, Bartscher M (2021) Impact of High Altitude on Cardiovascular Health: Current Perspectives. *Vasc Health Risk Manag* 17: 317–335. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S294121>
7. Hampl V, Břbová J, Banasová A, Uhlík J, Miková D, Hnilicková O, Lachmanová V, Herget J (2006) Pulmonary vascular iNOS induction participates in the onset of chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 290: L11–L20. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00023.2005>
8. Kylhammar D, Rådegran G (2017) The principal pathways involved in the in vivo modulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction, pulmonary arterial remodelling and pulmonary hypertension. *Acta Physiol (Oxf)* 219: 728–756. <https://doi.org/10.1111/apha.12749>
9. Maston LD, Jones DT, Giermakowska W, Resta TC, Ramiro-Diaz J, Howard TA, Jernigan NL, Herbert L, Maurice AA, Gonzalez Bosc L V (2018) Interleukin-6 trans-signaling contributes to chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 8: 2045894018780734. <https://doi.org/10.1177/2045894018780734>
10. Kentera D, Susić D (1980) Dynamics of regression of right ventricular hypertrophy in rats with hypoxic pulmonary hypertension. *Respiration* 39: 272–275. <https://doi.org/10.1159/000194227>
11. Neckář J, Ošťádal B, Kolář F (2004) Myocardial infarct size-limiting effect of chronic hypoxia persists for five weeks of normoxic recovery. *Physiol Res* 53: 621–628.
12. Yellon DM, Downey JM (2003) Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 83: 1113–1151. <https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2003>
13. Маслов ЛН, Лишманов ЮБ (2016) Кардиопротекторный эффект посткондиционирования сердца (экспериментальные и клинические аспекты). Томск гос ун-т систем упр и радиоэлектроники. Томск. [Maslov LN, Lishmanov YuB (2016) Cardioprotective effect of postconditioning of the heart (experimental and clinical aspects). Tomsk State Univer Control Systems and Radioelectronics. Tomsk. (In Russ)].
14. Yuan X, Zhu D, Guo X, Deng Y, Shang J, Liu K, Liu H (2015) Telmisartan attenuates myocardial apoptosis induced by chronic intermittent hypoxia in rats: modulation of nitric oxide metabolism and inflammatory mediators. *Sleep Breath* 19: 703–709. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-1081-y>
15. Mallet RT, Manukhina EB, Ruelas SS, Caffrey JL, Downey HF (2018) Cardioprotection by intermittent hypoxia conditioning: evidence, mechanisms, and therapeutic potential. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 315: H216–H232. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00060.2018>
16. Alánová P, Chytilová A, Neckář J, Hrdlička J, Míčová P, Holzerová K, Hlaváčková M, Macháček K, Papoušek F, Vašínová J, Benák D, Nováková O, Kolář F (2017) Myocardial ischemic tolerance in rats subjected to endurance exercise training during adaptation to chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 122: 1452–1461. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00671.2016>
17. La Padula PH, Etchegoyen M, Czerniczyniec A, Piotrkowski B, Arnaiz SL, Milei J, Costa LE (2018) Cardioprotection after acute exposure to simulated high altitude in rats. Role of nitric oxide. *Nitric oxide Biol Chem* 73: 52–59. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2017.12.007>
18. La Padula P, Bustamante J, Czerniczyniec A, Costa LE (2008) Time course of regression of the protection conferred by simulated high altitude to rat myocardium: correlation with mtNOS. *J Appl Physiol* 105: 951–957. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90400.2008>
19. Jung F, Palmer LA, Zhou N, Johns RA (2000) Hypoxic regulation of inducible nitric oxide synthase via hypoxia inducible factor-1 in cardiac myocytes. *Circ Res* 86: 319–325. <https://doi.org/10.1161/01.res.86.3.319>
20. Yu X, Ge L, Niu L, Lian X, Ma H, Pang L (2018) The Dual Role of Inducible Nitric Oxide Synthase in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: Friend or Foe? *Oxid Med Cell Longev* 2018:8364848. <https://doi.org/10.1155/2018/8364848>
21. Baker JE, Holman P, Kalyanaraman B, Griffith OW, Pritchard KAJ (1999) Adaptation to chronic hypoxia confers tolerance to subsequent myocardial ischemia by increased nitric oxide production. *Ann N Y Acad Sci* 874: 236–253. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09239.x>
22. Rouet-Benzineb P, Eddahibi S, Raffestin B, Laplace M, Depond S, Adnot S, Crozatier B (1999) Induction of cardiac nitric oxide synthase 2 in rats exposed to chronic hypoxia. *J Mol Cell Cardiol* 31: 1697–1708. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1999.1005>
23. Nydegger C, Corno AF, von Segesser LK, Beghetti M, Samaja M, Milano G (2019) Effects of PDE-5 Inhibition on the Cardiopulmonary System After 2 or 4 Weeks of Chronic Hypoxia. *Cardiovasc*

- Drugs Ther 33: 407–414.
<https://doi.org/10.1007/s10557-019-06887-9>
24. *Thompson L, Dong Y, Evans L* (2009) Chronic hypoxia increases inducible NOS-derived nitric oxide in fetal guinea pig hearts. *Pediatr Res* 65: 188–192.
<https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31818d6ad0>
 25. *Fitzpatrick CM, Shi Y, Hutchins WC, Su J, Gross GJ, Ostadal B, Tweddell JS, Baker JE* (2005) Cardioprotection in chronically hypoxic rabbits persists on exposure to normoxia: role of NOS and KATP channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H62–H68.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00701.2004>
 26. *Krylatov AV, Tsubulnikov SY, Mukhomedzyanov AV, Boshchenko AA, Goldberg VE, Jaggi AS, Erben RG, Maslov LN* (2021) The Role of Natriuretic Peptides in the Regulation of Cardiac Tolerance to Ischemia/Reperfusion and Postinfarction Heart Remodeling. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 26: 131–148.
<https://doi.org/10.1177/1074248420952243>
 27. *Forté M, Madonna M, Schiavon S, Valenti V, Versaci F, Zoccai GB, Frati G, Sciarretta S* (2019) Cardiovascular Pleiotropic Effects of Natriuretic Peptides. *Int J Mol Sci* 20.
<https://doi.org/10.3390/ijms20163874>
 28. *Cassery B, Pietras L, Schuyler J, Wang R, Hill NS, Klinger JR* (2010) Cardiac atria are the primary source of ANP release in hypoxia-adapted rats. *Life Sci* 87: 382–389.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2010.07.013>
 29. *Lordick F, Hauck RW, Senekowitsch R, Emslander HP* (1995) Atrial natriuretic peptide in acute hypoxia-exposed healthy subjects and in hypoxaemic patients. *Eur Respir J* 8: 216–221.
<https://doi.org/10.1183/09031936.95.08020216>
 30. *Winter RJ, Meleagros L, Pervez S, Jamal H, Krausz T, Polak JM, Bloom SR* (1989) Atrial natriuretic peptide levels in plasma and in cardiac tissues after chronic hypoxia in rats. *Clin Sci (Lond)* 76: 95–101.
<https://doi.org/10.1042/cs0760095>
 31. *Bullard AJ, Govewalla P, Yellon DM* (2005) Erythropoietin protects the myocardium against reperfusion injury in vitro and in vivo. *Basic Res Cardiol* 100: 397–403.
<https://doi.org/10.1007/s00395-005-0537-4>
 32. *Kiss K, Csonka C, Pálóczi J, Pipis J, Görbe A, Kocsis GF, Murlasits Z, Sárközy M, Szűcs G, Holmes CP, Pan Y, Bhandari A, Csont T, Shamloo M, Woodburn KW, Ferdinandy P, Bencsik P* (2016) Novel, selective EPO receptor ligands lacking erythropoietic activity reduce infarct size in acute myocardial infarction in rats. *Pharmacol Res* 113: 62–70.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.08.013>
 33. *Diab AA, Abulfadle KA, Mohammed NA, hashim fatma nabil* (2022) Cardiac and Renal Protective Role of Erythropoietin in a Rat Model of Acute Myocardial Infarction. *Zagazig Univ Med J* 28: 35–44.
<https://doi.org/10.21608/zumj.2021.55172.2066>
 34. *Wang S, Azarfar A, Wang Y, Cao Z, Shi Q, Li S* (2018) WITHDRAWN: Hematological and vasodilator characteristics for high altitude acclimatization in Holstein heifers ascended to high altitude. *Asian-Australasian J Anim Sci*.
<https://doi.org/10.5713/ajas.18.0224>
 35. *Feizi H, Rajae K, Keyhanmanesh R, Aliparasti MR, Almasi S, Alipour MR* (2014) Effect of ghrelin on renal erythropoietin production in chronic hypoxic rats. *Endocr Regul* 48: 3–8.
https://doi.org/10.4149/endo_2014_01_3
 36. *Schmidt W, Spielvogel H, Eckardt KU, Quintela A, Peñaloza R* (1993) Effects of chronic hypoxia and exercise on plasma erythropoietin in high-altitude residents. *J Appl Physiol* 74: 1874–1878.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1993.74.4.1874>
 37. *Wang P, Gallagher KP, Downey JM, Cohen M V* (1996) Pretreatment with endothelin-1 mimics ischemic preconditioning against infarction in isolated rabbit heart. *J Mol Cell Cardiol* 28: 579–588.
<https://doi.org/10.1006/jmcc.1996.0054>
 38. *Bugge E, Ytrehus K* (1996) Endothelin-1 can reduce infarct size through protein kinase C and KATP channels in the isolated rat heart. *Cardiovasc Res* 32: 920–929
 39. *Duda M, Konior A, Klemenska E, Beresewicz A* (2007) Preconditioning protects endothelium by preventing ET-1-induced activation of NADPH oxidase and xanthine oxidase in post-ischemic heart. *J Mol Cell Cardiol* 42: 400–410.
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2006.10.014>
 40. *Blumberg FC, Wolf K, Arzt M, Lorenz C, Riegger GAJ, Pfeifer M* (2003) Effects of ET-A receptor blockade on eNOS gene expression in chronic hypoxic rat lungs. *J Appl Physiol* 94: 446–452.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00239.2002>
 41. *Zhu J, Kang J, Li X, Wang M, Shang M, Luo Y, Xiong M, Hu K* (2020) Chronic intermittent hypoxia vs chronic continuous hypoxia: Effects on vascular endothelial function and myocar-

- dial contractility. *Clin Hemorheol Microcirc* 74: 417–427.
<https://doi.org/10.3233/CH-190706>
42. Wang N, Chang Y, Chen L, Guo Y-J, Zhao Y-S, Guo Q-H, Ji E-S (2017) Tanshinone IIA protects against chronic intermittent hypoxia-induced myocardial injury via activating the endothelin 1 pathway. *Biomed Pharmacother* 95: 1013–1020.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.036>
 43. Krylatov AV, Maslov LN, Voronkov NS, Boshchenko AA, Popov S V, Gomez L, Wang H, Jaggi AS, Downey JM (2018) Reactive Oxygen Species as Intracellular Signaling Molecules in the Cardiovascular System. *Curr Cardiol Rev* 14: 290–300.
<https://doi.org/10.2174/1573403X14666180702152436>
 44. Lien C-F, Lee W-S, Wang I-C, Chen T-I, Chen T-L, Yang K-T (2018) Intermittent hypoxia-generated ROS contributes to intracellular zinc regulation that limits ischemia/reperfusion injury in adult rat cardiomyocyte. *J Mol Cell Cardiol* 118: 122–132.
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.03.014>
 45. Chang J-C, Lien C-F, Lee W-S, Chang H-R, Hsu Y-C, Luo Y-P, Jeng J-R, Hsieh J-C, Yang K-T (2019) Intermittent Hypoxia Prevents Myocardial Mitochondrial Ca(2+) Overload and Cell Death during Ischemia/Reperfusion: The Role of Reactive Oxygen Species. *Cells* 8.
<https://doi.org/10.3390/cells8060564>
 46. Shi Z-J, Cheng M, Liu Y-C, Fan X-R, Zhang Y, Wei Y (2020) Effect of chronic intermittent hypobaric hypoxia on heart rate variability in conscious rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 47: 60–66.
<https://doi.org/10.1111/1440-1681.13170>
 47. Mrakic-Sposta S, Gussoni M, Dellanoce C, Marzorati M, Montorsi M, Rasica L, Pratali L, D'Angelo G, Martinelli M, Bastiani L, Di Natale L, Vezzoli A (2021) Effects of acute and sub-acute hypobaric hypoxia on oxidative stress: a field study in the Alps. *Eur J Appl Physiol* 121: 297–306.
<https://doi.org/10.1007/s00421-020-04527-x>
 48. Balková P, Hlaváčková M, Milerová M, Neckář J, Kolář F, Novák F, Nováková O (2011) N-acetylcysteine treatment prevents the up-regulation of MnSOD in chronically hypoxic rat hearts. *Physiol Res* 60: 467–474.
<https://doi.org/10.33549/physiolres.932042>
 49. Kolář F, Jezková J, Balková P, Breh J, Neckář J, Novák F, Nováková O, Tomášová H, Srbová M, Ost'ádal B, Wilhelm J, Herget J (2007) Role of oxidative stress in PKC-delta upregulation and cardioprotection induced by chronic intermittent hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H224–H230.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00689.2006>
 50. Heusch G (2015) Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res* 116: 674–699.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305348>
 51. Heusch G (2020) Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nat Rev Cardiol* 17: 773–789.
<https://doi.org/10.1038/s41569-020-0403-y>
 52. Morel O-E, Buvry A, Le Corvoisier P, Tual L, Favret F, León-Velarde F, Crozatier B, Richalet J-P (2003) Effects of nifedipine-induced pulmonary vasodilatation on cardiac receptors and protein kinase C isoforms in the chronically hypoxic rat. *Pflugers Arch* 446: 356–364.
<https://doi.org/10.1007/s00424-003-1034-y>
 53. Holzerová K, Hlaváčková M, Žurmanová J, Borchert G, Neckář J, Kolář F, Novák F, Nováková O (2015) Involvement of PKCε in cardioprotection induced by adaptation to chronic continuous hypoxia. *Physiol Res* 64: 191–201.
<https://doi.org/10.33549/physiolres.932860>
 54. Neckář J, Marková I, Novák F, Nováková O, Szárszoi O, Ost'ádal B, Kolář F (2005) Increased expression and altered subcellular distribution of PKC-delta in chronically hypoxic rat myocardium: involvement in cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H1566–H1572.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00586.2004>
 55. Нарыжная НВ, Маслов ЛН, Халиулин ИГ, Пей ЖМ, Жанг И, Цепкина АВ, Хуторная МВ, Кутихин АГ, Лишманов ЮБ (2016). Адаптация с помощью хронической непрерывной нормобарической гипоксии увеличивает толерантность кардиомиоцитов крыс к аноксии-реоксигенации: роль протеинкиназ. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 102: 1462–1471. [Naryzhnaya NV, Maslov LN, Khaliulin IG, Zhang Y, Pei JM, Tsepokina AV, Khutornaya MV, Kutikhin AG, Lishmanov YB (2016) Chronic Continuous normobaric hypoxia augments cell tolerance to anoxia-reoxygenation: the role of protein kinases. *Rus J Physiol* 102: 1462–1471. (In Russ)].
 56. El Alwani M, Usta J, Nemer G, El Sabban M, Nasser M, Bitar H, Souki R, Dbaibo GS, Bitar FF (2005) Regulation of the sphingolipid signaling pathways in the growing and hypoxic rat heart. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 78: 249–263.
<https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2005.09.002>

57. *Heidbreder M, Naumann A, Tempel K, Dominiak P, Dendorfer A* (2008) Remote vs. ischaemic preconditioning: the differential role of mitogen-activated protein kinase pathways. *Cardiovasc Res* 78: 108–115.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvm114>
58. *Ma H-J, Li Q, Ma H-J, Guan Y, Shi M, Yang J, Li D-P, Zhang Y* (2014) Chronic intermittent hypobaric hypoxia ameliorates ischemia/reperfusion-induced calcium overload in heart via Na/Ca²⁺ exchanger in developing rats. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol* 34: 313–324.
<https://doi.org/10.1159/000363001>
59. *Milano G, von Segesser LK, Morel S, Joncic A, Bianciardi P, Vassalli G, Samaja M* (2010) Phosphorylation of phosphatidylinositol-3-kinase-protein kinase B and extracellular signal-regulated kinases 1/2 mediate reoxygenation-induced cardioprotection during hypoxia. *Exp Biol Med (Maywood)* 235: 401–410.
<https://doi.org/10.1258/ebm.2009.009153>
60. *Strnisková M, Ravingerová T, Neckár J, Kolár F, Pastoreková S, Barancík M* (2006) Changes in the expression and/or activation of regulatory proteins in rat hearts adapted to chronic hypoxia. *Gen Physiol Biophys* 25: 25–41.
61. *Micova P, Hahnova K, Hlavackova M, Elsnicova B, Chytilova A, Holzerova K, Zurmanova J, Neckar J, Kolar F, Novakova O, Novotny J* (2016) Chronic intermittent hypoxia affects the cytosolic phospholipase A(2) α /cyclooxygenase 2 pathway via β (2)-adrenoceptor-mediated ERK/p38 stimulation. *Mol Cell Biochem* 423: 151–163.
<https://doi.org/10.1007/s11010-016-2833-8>
62. *Zhang K, Ma Z, Wang W, Liu R, Zhang Y, Yuan M, Li G* (2018) Beneficial effects of tolvaptan on atrial remodeling induced by chronic intermittent hypoxia in rats. *Cardiovasc Ther* 36: e12466.
<https://doi.org/10.1111/1755-5922.12466>
63. *Ling H, Gray CBB, Zambon AC, Grimm M, Gu Y, Dalton N, Purcell NH, Peterson K, Brown JH* (2013) Ca²⁺/Calmodulin-dependent protein kinase II δ mediates myocardial ischemia/reperfusion injury through nuclear factor- κ B. *Circ Res* 112: 935–944.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.276915>
64. *Lu H-T, Feng R-Q, Tang J-K, Zhou J-J, Gao F, Ren J* (2020) CaMKII/calpain interaction mediates ischemia/reperfusion injury in isolated rat hearts. *Cell Death Dis* 11: 388.
<https://doi.org/10.1038/s41419-020-2605-y>
65. *Zhao P-J, Pan J, Li F, Sun K* (2008) Effects of chronic hypoxia on the expression of calmodulin and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II and the calcium activity in myocardial cells in young rats. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 10: 381–385.
66. *Nehra S, Bhardwaj V, Kar S, Saraswat D* (2016) Chronic Hypobaric Hypoxia Induces Right Ventricular Hypertrophy and Apoptosis in Rats: Therapeutic Potential of Nanocurcumin in Improving Adaptation. *High Alt Med Biol* 17: 342–352.
<https://doi.org/10.1089/ham.2016.0032>
67. *Xie Y, Zhu W-Z, Zhu Y, Chen L, Zhou Z-N, Yang H-T* (2004) Intermittent high altitude hypoxia protects the heart against lethal Ca²⁺ overload injury. *Life Sci* 76: 559–572.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.09.017>
68. *Gui L, Guo X, Zhang Z, Xu H, Ji Y-W, Wang R-J, Zhu J-H, Chen Q-H* (2018) Activation of CaMKII δ A promotes Ca⁽²⁺⁾ leak from the sarcoplasmic reticulum in cardiomyocytes of chronic heart failure rats. *Acta Pharmacol Sin* 39: 1604–1612.
<https://doi.org/10.1038/aps.2018.20>
69. *Ravingerová T, Matejíková J, Neckár J, Andelová E, Kolár F* (2007) Differential role of PI3K/Akt pathway in the infarct size limitation and antiarrhythmic protection in the rat heart. *Mol Cell Biochem* 297: 111–120.
<https://doi.org/10.1007/s11010-006-9335-z>
70. *Luo G-P, Jian Z, Ma R-Y, Cao Z-Z, Zhu Y, Zhu Y, Tang F-Q, Xiao Y-B* (2018) Melatonin alleviates hypoxia-induced cardiac apoptosis through PI3K/Akt pathway. *Int J Clin Exp Pathol* 11: 5840–5849.
71. *García-Niño WR, Zazueta C, Buelna-Chontal M, Silva-Palacios A* (2021) Mitochondrial Quality Control in Cardiac-Conditioning Strategies against Ischemia-Reperfusion Injury. *Life (Basel, Switzerland)* 11.
<https://doi.org/10.3390/life11111123>
72. *Qing M, Görlach A, Schumacher K, Wöltje M, Vazquez-Jimenez JF, Hess J, Seghaye M-C* (2007) The hypoxia-inducible factor HIF-1 promotes intramyocardial expression of VEGF in infants with congenital cardiac defects. *Basic Res Cardiol* 102: 224–232.
<https://doi.org/10.1007/s00395-007-0639-2>
73. *Rafiee P, Shi Y, Kong X, Pritchard KAJ, Tweddell JS, Litwin SB, Mussatto K, Jaquiss RD, Su J, Baker JE* (2002) Activation of protein kinases in chronically hypoxic infant human and rabbit hearts: role in cardioprotection. *Circulation* 106: 239–245.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.0000022018.68965.6d>

74. Milano G, Morel S, Bonny C, Samaja M, von Segesser LK, Nicod P, Vassalli G (2007) A peptide inhibitor of c-Jun NH2-terminal kinase reduces myocardial ischemia-reperfusion injury and infarct size in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H1828–H1835. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01117.2006>
75. Shvedova M, Anfinogenova Y, Atochina-Vasserman EN, Schepetkin IA, Atochin DN (2018) c-Jun N-Terminal Kinases (JNKs) in Myocardial and Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury. *Front Pharmacol* 9: 715. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00715>
76. Zhao Y-S, An J-R, Yang S, Guan P, Yu F-Y, Li W, Li J-R, Guo Y, Sun Z-M, Ji E-S (2019) Hydrogen and Oxygen Mixture to Improve Cardiac Dysfunction and Myocardial Pathological Changes Induced by Intermittent Hypoxia in Rats. *Oxid Med Cell Longev* 2019: 7415212. <https://doi.org/10.1155/2019/7415212>
77. He S, Liu S, Wu X, Xin M, Ding S, Xin D, Ouyang H, Zhang J (2016) Protective role of down-regulated MLK3 in myocardial adaptation to chronic hypoxia. *J Physiol Biochem* 73: 371–380. <https://doi.org/10.1007/s13105-017-0561-5>
78. Morel S, Milano G, Ludunge KM, Corno AF, Samaja M, Fleury S, Bonny C, Kappenberger L, von Segesser LK, Vassalli G (2006) Brief reoxygenation episodes during chronic hypoxia enhance posthypoxic recovery of LV function: role of mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Basic Res Cardiol* 101: 336–345. <https://doi.org/10.1007/s00395-006-0596-1>
79. Li Q, Xiang Y, Chen Y, Tang Y, Zhang Y (2017) Ginsenoside Rg1 Protects Cardiomyocytes Against Hypoxia/Reoxygenation Injury via Activation of Nrf2/HO-1 Signaling and Inhibition of JNK. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol* 44: 21–37. <https://doi.org/10.1159/000484578>
80. Wagner C, Tillack D, Simonis G, Strasser RH, Weinbrenner C (2010) Ischemic post-conditioning reduces infarct size of the in vivo rat heart: role of PI3-K, mTOR, GSK-3beta, and apoptosis. *Mol Cell Biochem* 339: 135–147. <https://doi.org/10.1007/s11010-009-0377-x>
81. Li W, Zhu L, Ruan Z-B, Wang M-X, Ren Y, Lu W (2019) Nicotinamide protects chronic hypoxic myocardial cells through regulating mTOR pathway and inducing autophagy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 23: 5503–5511. https://doi.org/10.26355/eurrev_201906_18220
82. Xie S, Liu W, Jin M, Li X, Wang T, Zeng S, Nie H, Zhao D (2021) Calcineurin suppresses cardiomyocyte-protective autophagy under chronic intermittent hypoxia by downregulating the AMPK pathway. *Preprints* 2021060605.
83. Wang J, Maimaitili Y, Zheng H, Yu J, Guo H, Ma H-P, Chen C-L (2017) The influence of rapamycin on the early cardioprotective effect of hypoxic preconditioning on cardiomyocytes. *Arch Med Sci* 13: 947–955. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59712>
84. Cohen M V, Downey JM (2007) Cardioprotection: spotlight on PKG. *Br J Pharmacol* 152: 833–834. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707453>
85. Xie S, Deng Y, Pan Y-Y, Ren J, Jin M, Wang Y, Wang Z-H, Zhu D, Guo X-L, Yuan X, Shang J, Liu H-G (2016) Chronic intermittent hypoxia induces cardiac hypertrophy by impairing autophagy through the adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase pathway. *Arch Biochem Biophys* 606: 41–52. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.07.006>
86. Gu S, Hua H, Guo X, Jia Z, Zhang Y, Maslov LN, Zhang X, Ma H (2018) PGC-1 α Participates in the Protective Effect of Chronic Intermittent Hypobaric Hypoxia on Cardiomyocytes. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol* 50: 1891–1902. <https://doi.org/10.1159/000494869>
87. Zhang H, Liu B, Li T, Zhu Y, Luo G, Jiang Y, Tang F, Jian Z, Xiao Y (2018) AMPK activation serves a critical role in mitochondria quality control via modulating mitophagy in the heart under chronic hypoxia. *Int J Mol Med* 41: 69–76. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3213>
88. Waskova-Arnostova P, Elsnicova B, Kasparova D, Hornikova D, Kolar F, Novotny J, Zurmanova J (2015) Cardioprotective adaptation of rats to intermittent hypobaric hypoxia is accompanied by the increased association of hexokinase with mitochondria. *J Appl Physiol* 119: 1487–1493. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01035.2014>
89. Waskova-Arnostova P, Kasparova D, Elsnicova B, Novotny J, Neckar J, Kolar F, Zurmanova J (2014) Chronic hypoxia enhances expression and activity of mitochondrial creatine kinase and hexokinase in the rat ventricular myocardium. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol* 33: 310–320. <https://doi.org/10.1159/000356671>
90. Nedvedova I, Kolar D, Elsnicova B, Hornikova D, Novotny J, Kalous M, Pravenec M, Neckar J, Kolar F, Zurmanova JM (2018) Mitochondrial genome modulates myocardial Akt/Glut/HK

- salvage pathway in spontaneously hypertensive rats adapted to chronic hypoxia. *Physiol Genomics* 50: 532–541.
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00040.2017>
91. Kolar D, Gresikova M, Waskova-Arnostova P, Elsnicova B, Kohutova J, Hornikova D, Vebr P, Neckar J, Blahova T, Kasparova D, Novotny J, Kolar F, Novakova O, Zurmanova JM (2017) Adaptation to chronic continuous hypoxia potentiates Akt/HK2 anti-apoptotic pathway during brief myocardial ischemia/reperfusion insult. *Mol Cell Biochem* 432: 99–108.
<https://doi.org/10.1007/s11010-017-3001-5>
 92. Miura T, Miki T (2009) GSK-3beta, a therapeutic target for cardiomyocyte protection. *Circ J* 73: 1184–1192.
<https://doi.org/10.1253/circj.cj-09-0284>
 93. Small BA, Lu Y, Hsu AK, Gross GJ, Gross ER (2015) Morphine Reduces Myocardial Infarct Size via Heat Shock Protein 90 in Rodents. *Biomed Res Int* 2015: 129612.
<https://doi.org/10.1155/2015/129612>
 94. McCarthy J, Lochner A, Opie LH, Sack MN, Essop MF (2011) PKC ϵ promotes cardiac mitochondrial and metabolic adaptation to chronic hypobaric hypoxia by GSK3 β inhibition. *J Cell Physiol* 226: 2457–2468.
<https://doi.org/10.1002/jcp.22592>
 95. Gross GJ, Peart JN (2003) KATP channels and myocardial preconditioning: an update. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: H921–30.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00421.2003>
 96. Grover GJ, Garlid KD (2000) ATP-sensitive potassium channels: A review of their cardioprotective pharmacology. *J Mol Cell Cardiol* 32: 677–695.
<https://doi.org/10.1006/jmcc.2000.1111>
 97. Peart JN, Gross GJ (2002) Sarcolemmal and mitochondrial K(ATP) channels and myocardial ischemic preconditioning. *J Cell Mol Med* 6: 453–464.
<https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2002.tb00449.x>
 98. Cohen M V, Downey JM (2015) Signalling pathways and mechanisms of protection in pre- and postconditioning: historical perspective and lessons for the future. *Br J Pharmacol* 172: 1913–1932.
<https://doi.org/10.1111/bph.12903>
 99. Crawford RM, Jovanović S, Budas GR, Davies AM, Lad H, Wenger RH, Robertson KA, Roy DJ, Ranki HJ, Jovanović A (2003) Chronic mild hypoxia protects heart-derived H9c2 cells against acute hypoxia/reoxygenation by regulating expression of the SUR2A subunit of the ATP-sensitive K⁺ channel. *J Biol Chem* 278: 31444–31455.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M303051200>
 100. Kolár F, Neckár J, Ostádal B (2005) MCC-134, a blocker of mitochondrial and opener of sarcolemmal ATP-sensitive K⁺ channels, abrogates cardioprotective effects of chronic hypoxia. *Physiol Res* 54: 467–471
 101. Нарыжная НВ, Некар Я, Маслов ЛН, Лишманов ЮБ, Колар Ф, Ласукова ТВ (2009) Роль сарколеммальных и митохондриальных K_{АТФ}-каналов в реализации кардиопротекторного и антиаритмического эффектов разных режимов гипобарической адаптации. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 95: 837–849. [Naryzhnaya NV, Neckar Ya, Maslov LN, Lishmanov YuB, Kolar F, Lasukova TV (2009) The role of sarcolemmal and mitochondrial K_{АТФ}-channels in realization of the cardioprotection and antiarrhythmic effect of different regimens of hypobaric adaptation (2009) *Rus J Physiol* 95: 837–849. (In Russ)].
 102. Forkel J, Chen X, Wandinger S, Keser F, Duschin A, Schwanke U, Frede S, Massoudy P, Schulz R, Jakob H, Heusch G (2004) Responses of chronically hypoxic rat hearts to ischemia: K_{АТФ} channel blockade does not abolish increased RV tolerance to ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H545–H551.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00022.2003>

On the Significance of NO-Synthase, Reactive Oxygen Species, Kinases and K_{АТФ}-Channels in the Development of the Infarct-Limiting Effect of Adaptation to Hypoxia

N. V. Naryzhnaya^{a, *}, L. N. Maslov^a, I. A. Derkachev^a, and F. Fu^b

^aCardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

^bFourth Military Medical University (FMMU), Xi'an, China

*e-mail: natalynar@yandex.ru

It was shown that the cardioprotective effect of chronic hypoxia (CH) is associated with the activation of inducible nitric oxide synthase (iNOS). It was established that reactive

oxygen species (ROS) are involved in the development of CH-induced cardiac tolerance to I/R. It was demonstrated that the infarction-limiting effect of CH depends on mitochondrial ATP-sensitive potassium channel (mitoK_{ATP} channel) opening. It was established that the δ and ϵ isoforms of protein kinase C are involved in the cardioprotective effect of adaptation to hypoxia. It was detected that CH increases the expression of phosphorylated extracellular signal-regulated kinase (p-ERK1/2), Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII), phosphorylated p38 (p-p38), phosphorylated AMP-activated protein kinase (p-AMPK), and also hexokinase-1 (HK1) and hexokinase-2 (HK2). The presented data indicated that ERK1/2, mitogen-activated protein kinases (MEK1/2) are involved in the cardioprotective effect of adaptation to hypoxia. The role of atrial natriuretic peptide (ANP), erythropoietin, endothelin-1, phosphoinositide 3-kinases (PI3K), protein kinase G (PKG), JNK and p38 kinase in the protective effect of adaptation to hypoxia requires further research.

Keywords: heart, chronic hypoxia, kinases, NO synthase, K_{ATP} channels