
**ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ**

**РОЛЬ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ И ЭРИТРОПОЭТИНА
В РЕГУЛЯЦИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ СЕРДЦА К ДЕЙСТВИЮ ИШЕМИИ
И РЕПЕРФУЗИИ. АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ
И КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ**

© 2019 г. Л. Н. Маслов^{1, *}, Н. В. Нарыжная¹, С. Ю. Цибульников¹,
Н. С. Воронков¹, Ю. В. Бушов²

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск, Россия

²Томский государственный университет, г. Томск, Россия

*E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

Поступила в редакцию 24.10.2018 г.

После доработки 29.11.2018 г.

Принята к публикации 04.12.2018 г.

Экспериментальные исследования показывают, что натрийуретические пептиды оказывают инфаркт-лимитирующий эффект как *in vitro*, так и *in vivo*. В ходе исследований, выполненных на животных, было показано, что эритропоэтин способен предупреждать ишемические и реперфузионные повреждения сердца как *in vitro*, так и *in vivo* за счет активации ряда киназ и за счет инактивации киназы GSK-3 β . Эти данные говорят о том, что кардиопротекторный эффект эритропоэтина и натрийуретических пептидов, по всей видимости, связан с активацией кардиальных рецепторов. Эритропоэтин оказывал антиапоптотический эффект как *in vitro*, так и *in vivo*. В инфаркт-лимитирующем эффекте предсердного натрийуретического пептида принимают участие NO-синтаза, протеинкиназа С, митоКАТФ-канал. Было установлено, что *in vivo* инфаркт-лимитирующий эффект эритропоэтина связан с активацией киназы PI3 и киназы ERK1/2. Мозговой натрийуретический пептид препятствует постинфарктному ремоделированию сердца и увеличивает выживаемость крыс с экспериментальным инфарктом миокарда. Эритропоэтин препятствует постинфарктному ремоделированию сердца и усиливает процесс неоваскуляризации миокарда у крыс и собак. Натрийуретические пептиды оказывают инфаркт-лимитирующий эффект у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ). Предсердный натрийуретический пептид препятствует постинфарктному ремоделированию сердца у пациентов, перенесших ОИМ. Эритропоэтин не влияет на размер инфаркта у пациентов с ОИМ. Однократное введение эритропоэтина не влияет на постинфарктное ремоделирование сердца.

Ключевые слова: сердце, ишемия, реперфузия, натрийуретические пептиды, эритропоэтин

DOI: 10.1134/S0869813919010060

Ишемические и реперфузионные повреждения сердца лежат в основе патогенеза острого инфаркта миокарда (ОИМ), они же играют важную роль в механизме повреждения сердца при кардиохирургических вмешательствах с использованием кардиopleгической остановки сердца, которая, по сути дела, является тотальной ишемией/реперфузией (ИР) сердца. Несмотря на определенный прогресс, достигнутый за последние десятилетия в области защиты сердца от действия ишемии/ре-

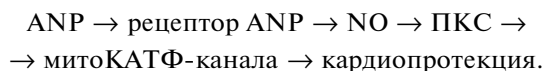
перфузии, ИР сердца остается серьезной проблемой неотложной кардиологии и кардиохирургии. Ведутся поиски новых фармакологических подходов к защите сердца от ИР, подходов, основанных на изучении эндогенных механизмов регуляции толерантности сердца к действию ИР. Определенный интерес в этом отношении представляют натрийуретические пептиды (НП) и эритропоэтин.

Натрийуретические пептиды оказывают разнообразное воздействие на функцию почек, нервную и эндокринную сигнализацию, энергетический метаболизм и сердечно-сосудистую функцию, играют ключевую роль в регуляции артериального давления (АД) и состояния сердца и сосудов [1]. НП известны как антигипертензивные гормоны, а их основные функции направлены на формирование натрийуретического, мочегонного, вазорелаксантного, антипролиферативного, противовоспалительного и антигипертрофического эффектов [1]. Предсердный и мозговой натрийуретические пептиды (ANP – atrial natriuretic peptide и BNP – brain natriuretic peptide), а также С-тип натрийуретического пептида (CNP – C-type natriuretic peptide) и Dendroaspis натрийуретический пептид (DNP – Dendroaspis natriuretic peptide) активируют три рецептора: NPR-A, NPR-B и NPR-C [2]. Генетический нокаут гена *Npr1*, кодирующего NPR-A, у мышей проявляется высоким АД и гипертрофией сердца [1]. BNP и ANP синтезируются в предсердиях и оттуда поступают в кровоток [2]. CNP синтезируется эндотелиоцитами, в том числе эндотелиоцитами коронарных артерий [3]. Рецептор натрийуретических пептидов представлен двумя основными изоформами: NPR-A и NPR-B. NPR-A является димером, взаимодействует с ANP, BNP, DNP и является гуанилилциклазой; NPR-B является димером, взаимодействует только с СНП и является гуанилилциклазой [2]. Третий тип рецептора NPR-C также является димером, взаимодействует со всеми натрийуретическими пептидами, но он лишен гуанилилциклазы, сопряжен с Gi-белком, что позволяет ему ингибировать аденилилциклазу и соответственно снижать уровень цАМФ [2]. мРНК всех трех рецепторов найдена в сердце, наиболее выражена экспрессия NPR-C [2]. NPR рецепторы обнаружены в предсердиях и желудочках сердца, в предсердиях они экспрессируются в большей степени, чем в желудочках [2].

Эритропоэтин является гликопротеином, состоящим из 165 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 31 кДа, синтезируется он главным образом в почках [4], поэтому есть все основания отнести его к гормонам, но некоторые авторы относят его к цитокинам [5]. Предшественником эритропоэтина является белок, состоящий из 193 аминокислотных остатков, он подвергается частичному протеолизу, гликозилированию и превращается в биологически активный эритропоэтин [6]. Около 90% циркулирующего в крови эритропоэтина имеет почечное происхождение [6]. С 1906 г. эритропоэтин был известен как гормон, секретлируемый почками и стимулирующий эритропоэз [7]. Однако за последние 30 лет представления о функциональной роли этого гормона были существенно расширены. Его роль в пролиферации, дифференцировке и выживаемости эритроидных клеток-предшественников общеизвестна. Эритропоэтин, продуцируемый почками, содержит 4 олигосахаридных цепи, заканчивающиеся сиаловыми кислотами, которые обеспечивают его устойчивость к энзиматическому гидролизу и повышают время полувыведения до 4–6 ч. Рецептор эритропоэтина, который опосредует эритропоэз, состоит из двух идентичных мономеров (субъединиц) [4]. Мономеры спонтанно димеризуются в рецептор (EPOR)2, с внутриклеточным доменом которого связывается Janus киназа 2 (JAK2). После взаимодействия с эритропоэтином происходит активация JAK2, которая в свою очередь фосфорилирует цитозольный домен (EPOR)2 [4]. Фосфорилирование ведет к активации нескольких сигнальных путей, включающих: extracellular-regulated kinase (ERK1/2), phosphatidyl inositol 3 kinase (PI3K)/Akt, транскрипционный фактор signal transducers and activators of transcription (STAT5) [4]. Конечным результатом этих событий является подавление

ние апоптоза, воспаления и репарация поврежденных тканей. Рецепторы эритропоэтина присутствуют в сердце [4], в эндотелиоцитах [8, 9]. Этот факт говорит о том, что эритропоэтин может регулировать функциональное состояние сердца. Согласно данным P. van der Meeg и соавт. [10], рецепторы эритропоэтина в сердце локализируются в эндотелиоцитах, фибробластах, в меньшей степени в кардиомиоцитах. В ответ на гипоксию синтез эритропоэтина органами и тканями усиливается в несколько раз [4, 11]. Предполагают, что регулятором синтеза названного гормона является транскрипционный фактор HIF-1 (hypoxia inducing factor) [11, 12]. Эритропоэтин является не только гормоном, но и выполняет паракринную и аутокринную функции. Так, например, гипоксия усиливает секрецию эритропоэтина эндотелиоцитами, и этот цитокин усиливает экспрессию рецептора эритропоэтина клетками эндотелия [8]. Полагают, что главное предназначение эритропоэтина — блокада апоптоза и усиление выживаемости клеток в неблагоприятных условиях, например, в условиях гипоксии [12–14].

Данные экспериментальных исследований натрийуретических пептидов. Изолированное перфузируемое сердце крысы подвергали коронароокклюзии (35 мин) и реперфузии (2 ч) [15]. Мозговой натрийуретический пептид (10–8 М) способствовал уменьшению размера инфаркта. Инфаркт-лимитирующий эффект BNP ассоциировал с увеличением уровня цГМФ в 2.5 раза. Было показано, что ингибитор митохондриального АТФ-чувствительного К⁺-канала (митокАТФ-канал) устраняет инфаркт-лимитирующий эффект BNP. Известно, что цГМФ и митокАТФ-канал участвуют в защите сердца от ишемических и реперфузионных повреждений [16]. Следовательно, есть основания утверждать, что кардиопротекторный эффект BNP связан с увеличением уровня цГМФ и открытием митокАТФ-канала. В другом исследовании, выполненном на изолированном перфузируемом сердце, выполняли коронароокклюзию (20 мин) и реперфузию (120 мин) [17]. Было установлено, что человеческий α -ANP (карперитид), который был добавлен в перфузионный раствор, способствовал уменьшению соотношения зона инфаркта/область риска (ЗИ/ОР) на 40%, где зона риска — зона ишемии/реперфузии. Блокада NO-синтазы, протеинкиназы С (ПКС), митокАТФ-канала приводила к исчезновению инфаркт-лимитирующего эффекта карперитида. Авторы заключили, что выстраивается цепочка сигнальных событий:



Год спустя в экспериментах на изолированном сердце был показан инфаркт-лимитирующий эффект ANP(4-23) и CNP [3]. В другом исследовании изолированное перфузируемое сердце крысы подвергали локальной ишемии (35 мин) и реперфузии (120 мин) [11]. BNP добавляли в перфузионный раствор за 5 мин до реперфузии. BNP способствовал уменьшению соотношения ЗИ/ОР на 44%. Было показано, что блокада NO-синтазы, сарколеммального КАТФ-канала (саркКАТФ-канала), митокАТФ-канала приводит к устранению инфаркт-лимитирующего эффекта BNP. Авторы заключили, что инфаркт-лимитирующий эффект BNP связан с активацией NO-синтазы и открытием КАТФ-каналов.

Натрийуретические пептиды оказывают инфаркт-лимитирующий эффект не только *in vitro*, но и *in vivo*. Собак наркотизировали пентобарбиталом (39 мг/кг) и подвергали коронароокклюзии (90 мин) с последующей реперфузией (6 ч) [18]. Карперитид (α -ANP человека) начинали инфузировать (0.2 мкг/кг/мин) через 15 мин после коронароокклюзии и продолжали инфузию до конца реперфузии. Карперитид способствовал уменьшению соотношения ЗИ/ОР на 84%. В исследовании, выполненном на кроликах, наркотизированных ксилазином (2–5 мг/кг) + кетамин (50 мг/кг), с коронароокклюзией (90 мин) и реперфузией (3 ч), было показано, что

внутривенное болюсное введение кроличьего ANP (2.5 мкг/кг) за 15 мин до ишемии способствует уменьшению соотношения ЗИ/ОР на 84% [19]. Собак наркотизировали пентобарбиталом (39 мг/кг) и и уменьшали на 66% кровотоков в левой передней нисходящей коронарной артерии [20]. Карперитид инфузироваи интракоронарно (0.1 мкг/кг/мин) во время ишемии сердца. Оказалось, что ANP увеличивал коронарный кровоток и улучшал сократимость сердца. Антагонист рецепторов натрийуретических пептидов HS-142-1 устранял указанные эффекты карперитида, также действовал ингибитор NO-синтазы L-NAME. Карперитид уменьшал размер инфаркта, который определяли после ишемии (90 мин) и реперфузии. Уровень цГМФ увеличивался в коронарной артерии, L-NAME уменьшал этот эффект карперитида. Авторы заключили, что карперитид увеличивает коронарный кровоток и повышает толерантность сердца к действию ишемии/реперфузии [20]. В другом исследовании крысам с экспериментальным инфарктом в течение 28 дней вводили BNP [21]. Перед моделированием коронароокклюзии крыс наркотизировали пентобарбиталом (50 мг/кг внутривбрюшинно). Дальнейшие эксперименты проводили на бодрствующих животных. Половина крыс контрольной группы (без препаратов) за этот срок умирали: у них развивалась гипертрофия левого желудочка, его масса увеличивалась на 28%, конечное диастолическое давление в левом желудочке увеличилось в 5 раз. BNP увеличивал выживаемость крыс с инфарктом, снижал конечное диастолическое давление на 46%, уменьшал относительную массу левого желудочка на 17%. Авторы заключили, что хроническое введение BNP препятствует постинфарктному ремоделированию сердца [20].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что натрийуретические пептиды оказывают инфаркт-лимитирующий эффект, а BNP препятствует постинфарктному ремоделированию сердца и увеличивает выживаемость крыс с экспериментальным инфарктом миокарда. Эти факты свидетельствуют о том, что натрийуретические пептиды или агонисты рецепторов этих пептидов могут оказаться полезными в терапии инфаркта миокарда.

Данные экспериментальных исследований эритропоэтина. Перфузия изолированного сердца крысы раствором, содержащим эритропоэтин, способствовала увеличению на 50% количества фосфорилированной (активированной) киназы ERK1/2 [10]. Эта киназа способствует выживанию клеток в неблагоприятных условиях и участвует в сигнальном механизме адаптивных феноменов пре- и посткондиционирования [22, 23]. Изолированное сердце подвергали умеренной ишемии (low-flow ischemia) и реперфузии. Введение в перфузионный раствор эритропоэтина на 15% снижало количество апоптотических клеток (-15%), способствовало восстановлению сократимости левого желудочка во время реперфузии, способствовало увеличению коронарного протока [10]. Изолированное перфузируемое сердце крысы подвергали региональной ишемии (35 мин) и реперфузии (2 ч) [24]. Эритропоэтин добавляли в перфузионный раствор за 5 мин до реперфузии. *In vivo* выполняли коронароокклюзию (40 мин) и реперфузию (24 ч). Эритропоэтин (5000 ЕД/кг) вводили внутривбрюшинно перед реперфузией. *In vitro* эритропоэтин способствовал уменьшению соотношения ЗИ/ОР на 58%. Было установлено, что этот эффект был связан с активацией киназ ERK1/2 и PI3K. *In vivo* эритропоэтин способствовал уменьшению соотношения ЗИ/ОР на 40%. Эти исследования проводили на крысах, наркотизированных галотаном, продолжительность коронароокклюзии составила 40 мин, длительность реперфузии продолжалась 24 ч. Во время реперфузии животные бодрствовали. Было установлено, что *in vivo* инфаркт-лимитирующий эффект эритропоэтина связан с активацией PI3K [24]. В исследовании, выполненном на изолированном перфузируемом сердце крысы, было показано, что инфаркт-лимитирующий эффект эритропоэтина зависит от активации следующих киназ: PKC, PI3K, JAK2 [25]. В этой работе сердце подвергали глобальной ишемии (30 мин) и

реперфузии (120 мин). В исследовании, выполненном на изолированном перфузируемом сердце крысы, которое подвергали глобальной ишемии (25 мин) и реперфузии (30 или 120 мин), было показано, что дарбепозитин (аналог эритропозитина) способствует уменьшению соотношения ЗИ/ОР на 60% [26]. Кардиопротекторный эффект сопровождался фосфорилированием (активацией) Akt-киназы и ERK1/2. Кроме того, наблюдалось фосфорилирование (инактивация) киназы GSK-3 β . У крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом эритропозитин не влиял на размер инфаркта и фосфорилирование указанных киназ. Ингибитор GSK-3 β SB216763 оказывал инфаркт-лимитирующий эффект у контрольных крыс и у животных с сахарным диабетом. Авторы заключили, что у крыс с диабетом нарушается передача сигнала от рецептора эритропозитина к GSK-3 β [25].

В исследовании, выполненном на крысах с коронароокклюзией без реперфузии, было показано, что интраперитонеальное введение эритропозитина (3000 ЕД/кг) немедленно после коронароокклюзии способствует уменьшению соотношения ЗИ/ОР на 15% и уменьшает на 50% количество апоптотических клеток в зоне риска [27]. В этой работе крыс наркотизировали пентобарбиталом (50 мг/кг). Апоптоз оценивали по количеству TUNEL-позитивных клеток (terminal deoxynucleotidyltransferase-mediated dUTP nick end labeling).

В исследовании, выполненном на кроликах, было показано, что внутривенное введение эритропозитина (5000 ЕД/кг) перед коронароокклюзией способствует уменьшению соотношения ЗИ/ОР примерно на 60% [28]. Эритропозитин способствовал достоверному снижению количества TUNEL-позитивных (апоптотических) клеток в зоне риска. Кроликов предварительно наркотизировали кетаминном (30 мг/кг), затем переходили на изофлурановый наркоз.

Кардиомиобласты H9c2 подвергали окислительному стрессу, который индуцировали с помощью H₂O₂. Добавление в среду инкубации эритропозитина способствовало снижению количества H9c2-клеток в состоянии апоптоза, последний оценивали по количеству TUNEL-позитивных клеток [28]. Представленные данные свидетельствуют, что эритропозитин ингибирует некроз и апоптоз клеток сердца. В исследовании, выполненном на изолированных крысиных кардиомиоцитах, которые подвергали воздействию гипоксии (28 ч), было показано, что добавление в среду инкубации эритропозитина человека (100 нг/мл) предупреждает апоптоз кардиомиоцитов [5], который оценивали по количеству TUNEL-позитивных клеток. В исследовании, выполненном на крысах с коронароокклюзией и реперфузией, эритропозитин человека вводили внутривентриально в дозе 5000 ЕД/кг за 24 ч и 30 мин до ишемии, а затем ежедневно в течение 7 дней после ишемии [5]. В указанном исследовании крыс наркотизировали хлоралгидратом (150 мг/кг внутривентриально). Введение эритропозитина способствовало снижению конечного диастолического давления в левом желудочке. В другом исследовании крыс наркотизировали изофлураном и подвергали коронароокклюзии (45 мин) и реперфузии (24 ч) [29]. Эритропозитин вводили в дозе 5000 ЕД/кг за 2 ч до ишемии. Через 24 ч после начала реперфузии оценивали соотношение ЗИ/ОР, сократимость левого желудочка и апоптоз кардиомиоцитов. Апоптоз оценивали иммуногистохимически по активности каспазы-3. Эритропозитин способствовал снижению соотношения ЗИ/ОР на 23%, улучшал параметры сократимости левого желудочка, уменьшал количество апоптотических клеток на 38% в момент начала реперфузии.

Крысам с перманентным лигированием коронарной артерии однократно внутривентриально вводили эритропозитин человека (3000 ЕД/кг) сразу же после коронароокклюзии [27]. Через 24 ч после инъекции эритропозитина было обнаружено снижение на 50% количества апоптотических TUNEL-позитивных клеток в зоне риска. Через 8 недель после коронароокклюзии у крыс, получавших эритропозитин, было отмечено снижение размера левого желудочка и улучшение его сократимости

по сравнению с группой контроля (инфаркт миокарда). Авторы заключили, что эритропоэтин является перспективным лекарством для профилактики постинфарктного ремоделирования сердца [27]. С подобной точкой зрения согласны не все исследователи [30]. В исследовании, выполненном на крысах с перманентной коронароокклюзией, эритропоэтин (5000 ЕД/кг ежедневно) вводили в течение 5 дней. Через 6 недель после лигирования коронарной артерии оценивали размер инфаркта (постинфарктного рубца), объем левого желудочка и фракцию выброса левого желудочка. Оказалось, что эритропоэтин не влияет на постинфарктное ремоделирование сердца и фракцию выброса левого желудочка [30]. В другом исследовании крыс, наркотизированных пентобарбиталом (60 мг/кг внутривенно), подвергали коронароокклюзии (40 мин) и последующей реперфузии [31]. Крысам вводили аналог эритропоэтина дарбепоэтин (0.75 мкг/кг или 1.5 мкг/кг) или только растворитель дарбепоэтина раз в неделю. Эхокардиографию производили через 8 недель после начала лечения. Область риска была одинакова в обеих группах, соотношение ЗИ/ОР было меньше в группе дарбепоэтина (1.5 мкг/кг). В этой же группе была меньше дилатация левого желудочка и лучше сократимость левого желудочка. Уменьшение постинфарктного ремоделирования сопровождалось увеличением плотности капилляров и увеличением количества клеток-предшественников эндотелиоцитов [31]. Для оценки плотности капилляров срезы толщиной в восемь микрометров обрабатывали кроличьей сывороткой против человеческого фактора Виллебранда и козьей сывороткой Alexa flu 555 к антителам кролика, а затем обрабатывали с помощью среды Vectashield с 4,6-диамидино-2-фенилиндолом [31]. В дозе 0.75 мкг/кг дарбепоэтин увеличивал гематокрит, но не влиял на постинфарктное ремоделирование сердца и количество клеток-предшественников эндотелиоцитов. Авторы заключили, что дарбепоэтин влияет позитивно на постинфарктное ремоделирование сердца только в тех дозах, которые увеличивают количество клеток-предшественников эндотелиоцитов.

Существуют данные о том, что эритропоэтин может индуцировать неоваскуляризацию миокарда после экспериментального инфаркта миокарда [32, 33]. В группе контроля включили крыс с инфарктом миокарда (ИМ) без препаратов [32]. Во вторую группу включили крыс с ИМ + одна инъекция эритропоэтина. В третью группу включили крыс с ИМ + инъекции эритропоэтина + еженедельное введение эритропоэтина на протяжении трех недель. В четвертую группу вошли крысы, которым эритропоэтин вводили первый раз через 3 нед. после ИМ, а затем еженедельно на протяжении трех недель. Через 9 нед. оценивали гемодинамику, гипертрофию кардиомиоцитов, плотность капилляров. Эритропоэтин (дарбепоэтин) вводили внутривенно в дозе 40 мкг/кг, что соответствует 8000 ЕД/кг эритропоэтина [32]. Эритропоэтин способствовал уменьшению размера инфаркта, улучшал показатели гемодинамики. Если эритропоэтин вводили через 3 недели после ИМ, то наблюдалось уменьшение конечного диастолического давления в левом желудочке на 34% и снижение уровня ANP на 46%. Улучшение функции сердца сопровождалось увеличением плотности капилляров в миокарде. Другое исследование было выполнено на собаках с перманентным лигированием коронарной артерии [33]. Эритропоэтин (1000 ЕД/кг) вводили внутривенно сразу же после коронароокклюзии, через 6 ч после ИМ или через неделю после ИМ. Размер инфаркта через 6 ч после инъекции эритропоэтина был на 63% меньше, чем в группе контроля. Через неделю после ИМ количество циркулирующих в крови CD34-позитивных мононуклеарных клеток было больше у собак, которым эритропоэтин вводили сразу же после лигирования коронарной артерии и через 6 ч после ИМ. Через 4 нед. после ИМ плотность капилляров и миокардиальный кровоток были достоверно выше у животных, которым в острый период ИМ вводили эритропоэтин. У этих же собак отмечалась более высокая фракция выброса левого желудочка, чем в контроле.

Инъекция эритропоэтина через неделю после ИМ не влияла на фракцию выброса левого желудочка. Авторы заключили, что эритропоэтин даже без реперфузии способен уменьшать размер инфаркта и усиливать неоваскуляризацию миокарда, видимо, за счет мобилизации клеток-предшественников эндотелиоцитов [33]. Эти факты говорят, что эритропоэтин может предупреждать постинфарктное ремоделирование сердца и усиливать процесс неоваскуляризации миокарда.

Таким образом, было показано, что эритропоэтин способен предупреждать ишемические и реперфузионные повреждения сердца за счет активации PKC, ERK1/2, Akt, JAK2, PI3K и за счет инактивации GSK-3 β . Эритропоэтин препятствует постинфарктному ремоделированию сердца и усиливает процесс неоваскуляризации миокарда.

Данные клинических исследований натрийуретических пептидов. В многоцентровое слепое плацебо-контролируемое исследование были включены пациенты с ОИМ, которым в течение 3 дней после госпитализации внутривенно вводили плацебо или ANP (0.025 мкг/кг/мин) [34]. О величине инфаркта судили по уровню креатинфосфокиназы (КФК) в крови. Оказалось, что уровень КФК ниже у больных, которым вводили ANP. Расчетное уменьшение размера инфаркта составило 14.7%. Через 6–12 мес. фракция выброса левого желудочка была больше у больных, которым вводили ANP. В 2015 г. были опубликованы результаты исследования, выполненного на пациентах с ОИМ с подъемом сегмента ST и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) [35]. BNP человека вводили внутривенно болюсом (1.5 мкг/кг) перед ЧКВ, а затем инфузировали 0.0075 мкг/кг/мин в течение 120 ч. О величине инфаркта судили по уровню в сыворотке крови маркеров некроза кардиомиоцитов креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) и тропонина I. Эхокардиографию выполняли через 7 дней и через 6 месяцев после ОИМ. Уровень КФК-МВ и тропонина I был ниже в сыворотке крови больных, которым вводили BNP, по сравнению с группой контроля (внутривенная инфузия нитроглицерина). Через 7 дней авторам не удалось выявить разницы между группами по фракции выброса левого желудочка. Через 6 мес. после инфаркта фракция выброса левого желудочка была выше у пациентов, которым вводили BNP. Авторы заключили, что внутривенное введение BNP и последующая инфузия BNP способствуют ограничению размера инфаркта и препятствуют постинфарктному ремоделированию сердца [35].

В плацебо-контролируемое исследование было включено 133 пациента с коронарным шунтированием и кардиоплегической остановкой сердца, которая, по сути, является тотальной ишемией сердца [36]. Предсердный натрийуретический пептид человека инфузировали 0.02 мкг/кг/мин после начала искусственного кровообращения. Частота послеоперационных осложнений была меньше у пациентов, получавших ANP. Смерть от сердечных причин через 5 или 8 лет встречалась реже у пациентов, получавших ANP. Послеоперационная фракция выброса левого желудочка была выше после применения ANP, у этих же пациентов был ниже уровень BNP, который является индикатором сердечной недостаточности [36].

Предсердный натрийуретический пептид препятствует постинфарктному ремоделированию сердца. ANP инфузировали (0.025 мкг/кг/мин) непрерывно в течение 24 ч пациентам с ОИМ и ЧКВ [37]. Через месяц после инфаркта фракция выброса левого желудочка была выше у пациентов, которым инфузировали ANP. Кроме того, у них была меньше дилатация левого желудочка. Авторы заключили, что ANP препятствует ремоделированию сердца [37]. В другом исследовании ANP человека инфузировали (0.025 мкг/кг/мин) непрерывно в течение 7 дней пациентам с ОИМ и ЧКВ [38]. Кроме того, ANP вводили интракоронарно во время ЧКВ. Через 6 месяцев после инфаркта фракция выброса левого желудочка была выше, а конечный диастолический объем левого желудочка был меньше у пациентов, кото-

рым вводили ANP. Эти факты свидетельствуют, что ANP препятствует постинфарктному ремоделированию сердца.

Таким образом, натрийуретические пептиды повышают толерантность сердца человека к действию ишемии/реперфузии и оказывают инфаркт-лимитирующий эффект у пациентов с ОИМ. Предсердный натрийуретический пептид препятствует постинфарктному ремоделированию сердца.

Данные клинических исследований эритропоэтина. В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование были включены пациенты с ОИМ с подъемом сегмента ST и ЧКВ [39]. Эритропоэтин вводили: немедленно после ЧКВ, через 24 ч и через 48 ч после ЧКВ. Было установлено, что эритропоэтин не влияет на размер инфаркта, на фракцию выброса левого желудочка и не оказывает достоверного эффекта на частоту неблагоприятных событий. В рандомизированное многоцентровое исследование были включены пациенты с ОИМ с подъемом сегмента ST и ЧКВ, которым внутривенно вводили эритропоэтин в дозе 60000 ЕД через 3 ч после ЧКВ ($n = 263$) [40]. В контрольную группу ($n = 266$) вошли пациенты с ОИМ и ЧКВ без эритропоэтина. По уровню КФК-МВ и тропонина Т группы не различались, через 6 недель после ЧКВ у них была одинаковая фракция выброса левого желудочка. Частота неблагоприятных событий была ниже у пациентов, получавших эритропоэтин. Отсутствие инфаркт-лимитирующего эффекта эритропоэтина могло быть следствием того, что его вводили через 3 ч от начала реперфузии, а не перед реперфузией. В этой связи следует отметить, что реперфузионное повреждение сердца развивается быстро. Так, внутривенное введение селективного антагониста P2Y₁₂ рецептора кангрелора перед реперфузией сердца способствует уменьшению размера инфаркта на 50%, а инъекция кангрелора через 10 мин реперфузии уже не влияет на размер инфаркта [41]. В рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование были включены пациенты с ОИМ и ЧКВ [42]. В течение 4 ч после ЧКВ внутривенно вводили эритропоэтин в дозе 60000 ЕД. Авторам исследования не удалось обнаружить разницы между группами по размеру инфаркта и по фракции выброса левого желудочка. У пациентов старше 70 лет эритропоэтин способствовал увеличению размера инфаркта. У пациентов, получавших эритропоэтин, была более высокой частота неблагоприятных событий [42]. Отсутствие положительного эффекта эритропоэтина также могло быть следствием слишком позднего применения эритропоэтина. Авторы не объясняют причин увеличение частоты неблагоприятных событий под действием эритропоэтина. Обращает на себя внимание противоречие клинических и экспериментальных исследований, последние свидетельствуют о положительном эффекте эритропоэтина на устойчивость сердца к действию ишемии/реперфузии. В исследование, опубликованное в 2012 г., были включены пациенты с ОИМ с подъемом сегмента ST и ЧКВ [43]. Эритропоэтин вводили внутривенно в дозе 1000 ЕД/кг сразу же после ЧКВ. Через 3 мес. оценивали размер инфаркта миокарда с помощью магнитно-резонансной томографии. Объем левого желудочка и его функцию оценивали через 5 дней и 3 месяца. Кроме того, оценивали частоту возникновения микроваскулярной обструкции. Было установлено, что эритропоэтин способствует уменьшению частоты возникновения микроваскулярной обструкции и уменьшает объем левого желудочка. Через 3 мес. не удалось обнаружить разницу между группами эритропоэтина и контроля по величине инфаркта, объему и массе левого желудочка. Авторы заключили, что эритропоэтин при ОИМ оказывает транзиторный положительный эффект. В плацебо-контролируемое исследование были включены пациенты с ОИМ и ЧКВ, эритропоэтин (33000 ЕД) вводили внутривенно сразу же после ЧКВ [44]. Размер инфаркта оценивали по уровню КФК-МВ. Авторам не удалось обнаружить инфаркт-лимитирующий эффект эритропоэтина, но гормон снижал частоту желудочковых аритмий, возникающих после ЧКВ. В многоцентровое двойное слепое

плацебо-контролируемое исследование были включены пациенты с ОИМ с подъемом сегмента ST, ЧКВ и фракцией выброса левого желудочка <50% [45]. Время от начала симптомов до ЧКВ составило <12 ч. Эритропоэтин (6000 или 12 ЕД) или плацебо вводили в течение 6 ч после ЧКВ. Через 6 мес. после ЧКВ не удалось обнаружить разницы между группами по величине фракции выброса левого желудочка и ряду других показателей. Так, эритропоэтин не влиял на размер дефекта перфузии миокарда, который оценивали с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -MIBI. Эритропоэтин не влиял на уровень N-терминали прогормона мозгового натрийуретического пептида (N-terminal prohormone brain natriuretic peptide), который является показателем сердечной недостаточности [45]. Следовательно, однократное введение эритропоэтина не влияет на постинфарктное ремоделирование сердца.

Представленные данные свидетельствуют, что однократное введение эритропоэтина не влияет на постинфарктное ремоделирование сердца. Эритропоэтин не влияет на размер инфаркта у пациентов с ОИМ. Неудача клинических исследований, по всей видимости, связана с тем, что во многих исследованиях эритропоэтин вводили через несколько часов после реперфузии, когда реперфузионное повреждение уже произошло [40, 42, 45]. Возможно, что более эффективным в отношении постинфарктного ремоделирования сердца оказалось бы многократное введение эритропоэтина, хорошо зарекомендовавшее себя в экспериментальных исследованиях [31–33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют, что натрийуретические пептиды оказывают инфаркт-лимитирующий эффект, а BNP препятствует постинфарктному ремоделированию сердца и увеличивает выживаемость крыс с экспериментальным инфарктом миокарда. Показано, что эритропоэтин способен предупреждать ишемические и реперфузионные повреждения сердца за счет активации ПКС, ERK1/2, Akt, JAK2, PI3K и за счет инактивации GSK-3 β . Эритропоэтин препятствует постинфарктному ремоделированию сердца и усиливает процесс неоваскуляризации миокарда у крыс и собак. Натрийуретические пептиды оказывают инфаркт-лимитирующий эффект у пациентов с ОИМ. Предсердный натрийуретический пептид препятствует постинфарктному ремоделированию сердца. Однократное введение эритропоэтина не влияет на постинфарктное ремоделирование сердца. Эритропоэтин не влияет на размер инфаркта у пациентов с ОИМ.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена при поддержке гранта РНФ.

Раздел, посвященный экспериментальным исследованиям кардиопротекторных свойств натрийуретического пептида, оформлен в рамках гос. задания АААА-А15-115120910024-0. Авторы выражают признательность Данильченко Н. А. за техническую помощь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pandey K.N.* Molecular and genetic aspects of guanylyl cyclase natriuretic peptide receptor-A in regulation of blood pressure and renal function. *Physiol. Genomics*. 2018. doi 10.1152/physiolgenomics.00083.2018
2. *Moghtadaei M., Polina I., Rose R.A.* Electrophysiological effects of natriuretic peptides in the heart are mediated by multiple receptor subtypes. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 120(1–3): 37–49. 2016.

3. Hobbs A., Foster P., Prescott C., Scotland R., Ahluwalia A. Natriuretic peptide receptor-C regulates coronary blood flow and prevents myocardial ischemia/reperfusion injury: novel cardioprotective role for endothelium-derived C-type natriuretic peptide. *Circulation*. 110(10): 1231–1235. 2004.
4. Collino M., Thiemermann C., Cerami A., Brines M. Flipping the molecular switch for innate protection and repair of tissues: Long-lasting effects of a non-erythropoietic small peptide engineered from erythropoietin. *Pharmacol. Ther.* 151: 32–40. 2015.
5. Calvillo L., Latini R., Kajstura J., Leri A., Anversa P., Ghezzi P., Salio M., Cerami A., Brines M. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 100(8): 4802–4806. 2003.
6. Baker J.E. Erythropoietin mimics ischemic preconditioning. *Vascul. Pharmacol.* 42(5–6): 233–241. 2005.
7. Carnot P., Deflandre C. Sur l'activite hematopoietique de serum au cours de la regeneration du sang. *C. R. Acad. Sci.* 143: 384–386. 1906.
8. Beleslin-Cokic B.B., Cokic V.P., Yu X., Weksler B.B., Schechter A.N., Noguchi C.T. Erythropoietin and hypoxia stimulate erythropoietin receptor and nitric oxide production by endothelial cells. *Blood*. 104(7): 2073–2080. 2004.
9. Yamaji R., Okada T., Moriya M., Naito M., Tsuruo T., Miyatake K., Nakano Y. Brain capillary endothelial cells express two forms of erythropoietin receptor mRNA. *Eur. J. Biochem. Banner*. 239(2): 494–500. 1996.
10. van der Meer P., Lipsic E., Henning R.H., de Boer R.A., Suurmeijer A.J., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H. Erythropoietin improves left ventricular function and coronary flow in an experimental model of ischemia-reperfusion injury. *Eur. J. Heart Fail.* 6(7): 853–859. 2004.
11. Burley D.S., Baxter G.F. B-type natriuretic peptide at early reperfusion limits infarct size in the rat isolated heart. *Basic Res. Cardiol.* 102(6): 529–541. 2007.
12. van der Kooij M.A., Groenendaal F., Kavelaars A., Heijnen C.J., van Bel F. Neuroprotective properties and mechanisms of erythropoietin in *in vitro* and *in vivo* experimental models for hypoxia/ischemia. *Brain Res. Rev.* 59(1): 22–33. 2008.
13. Brines M., Cerami A. Discovering erythropoietin's extra-hematopoietic functions: biology and clinical promise. *Kidney Int.* 70(2): 246–250. 2006.
14. Villa P., Bigini P., Mennini T., Agnello D., Laragione T., Cagnotto A., Viviani B., Marinovich M., Cerami A., Coleman T.R., Brines M., Ghezzi P. Erythropoietin selectively attenuates cytokine production and inflammation in cerebral ischemia by targeting neuronal apoptosis. *J. Exp. Med.* 198(6): 971–975. 2003.
15. D'Souza S.P., Yellon D.M., Martin C., Schulz R., Heusch G., Onody A., Ferdinandy P., Baxter G.F. B-type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts via KATP channel opening. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 284(5): H1592–H600. 2003.
16. Cohen M.V., Downey J.M. Cardioprotection: spotlight on PKG. *Br. J. Pharmacol.* 152(6): 833–834. 2007.
17. Okawa H., Horimoto H., Mieno S., Nomura Y., Yoshida M., Shinjiro S. Preischemic infusion of alpha-human atrial natriuretic peptide elicits myoprotective effects against ischemia reperfusion in isolated rat hearts. *Mol. Cell. Biochem.* 248(1–2): 171–177. 2003.
18. Takagi G., Kiuchi K., Endo T., Yamamoto T., Sato N., Nejima J., Takano T. α -Human atrial natriuretic peptide, carperitide, reduces infarct size but not arrhythmias after coronary occlusion/reperfusion in dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 36(1): 22–30. 2000.
19. Zhang W.W., Hasaniya N.W., Premaratne S., McNamara J.J. Atrial natriuretic peptide protects against ischemia-reperfusion injury in rabbit hearts *in vivo*. *Vasc. Endovascular. Surg.* 42(3): 263–267. 2008.
20. Asanuma H., Sanada S., Asakura M., Asano Y., Kim J., Shinozaki Y., Mori H., Minamino T., Takashima S., Kitakaze M. Carperitide induces coronary vasodilation and limits infarct size in canine ischemic hearts: role of NO. *Hypertens Res.* 37(8): 716–723. 2014.
21. Pan Y., Zhu W., Ma J., Xin P., Han B., He Y., He Y., Wang Y., Peng T., Wei M. Therapeutic effects of continuous infusion of brain natriuretic peptides on postmyocardial infarction ventricular remodeling in rats. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 104(1): 17–28. 2011.
22. Cohen M.V., Downey J.M. Signalling pathways and mechanisms of protection in pre- and postconditioning: historical perspective and lessons for the future. *Br. J. Pharmacol.* 172(8): 1913–1912. 2015.
23. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ. Res.* 116(4): 674–699. 2015.
24. Bullard A.J., Govewalla P., Yellon D.M. Erythropoietin protects the myocardium against reperfusion injury *in vitro* and *in vivo*. *Basic Res. Cardiol.* 100(5): 397–403. 2005.

25. Garg K., Yadav H.N., Singh M., Sharma P.L. Mechanism of cardioprotective effect of erythropoietin-induced preconditioning in rat heart. *Indian J. Pharmacol.* 42(4): 219–223. 2010.
26. Ghaboura N., Tamareille S., Ducluzeau P. H., Grimaud L., Loufrani L., Croué A., Tourmen Y., Henrion D., Furber A., Prunier F. Diabetes mellitus abrogates erythropoietin-induced cardioprotection against ischemic-reperfusion injury by alteration of the RISK/GSK-3 β signaling. *Basic Res. Cardiol.* 106(1): 147–162. 2011.
27. Moon C., Krawczyk M., Ahn D., Ahmet I., Paik D., Lakatta E.G., Talan M.I. Erythropoietin reduces myocardial infarction and left ventricular functional decline after coronary artery ligation in rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 100(20): 11612–11617. 2003.
28. Parsa C.J., Matsumoto A., Kim J., Riel R.U., Pascal L.S., Walton G.B., Thompson R.B., Petrofski J.A., Annex B.H., Stamler J.S., Koch W.J. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J. Clin. Invest.* 112(7): 999–1007. 2003.
29. Lipsic E., van der Meer P., Henning R.H., Suurmeijer A.J., Boddeus K.M., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H., Schoemaker R.G. Timing of erythropoietin treatment for cardioprotection in ischemia/reperfusion. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 44(4): 473–479. 2004.
30. Hale S.L., Sesti C., Kloner R.A. Administration of erythropoietin fails to improve long-term healing or cardiac function after myocardial infarction in the rat. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 46(2): 211–215. 2005.
31. Prunier F., Pfister O., Hadri L., Liang L., Del Monte F., Liao R., Hajjar R.J. Delayed erythropoietin therapy reduces post-MI cardiac remodeling only at a dose that mobilizes endothelial progenitor cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 292(1): H522–H529. 2007.
32. van der Meer P., Lipsic E., Henning R.H., Boddeus K., van der Velden J., Voors A.A., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H., Schoemaker R.G. Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 46(1): 125–133. 2005.
33. Hirata A., Minamino T., Asanuma H., Fujita M., Wakeno M., Myoishi M., Tsukamoto O., Okada K., Koyama H., Komamura K., Takashima S., Shinozaki Y., Mori H., Shiraga M., Kitakaze M., Hori M. Erythropoietin enhances neovascularization of ischemic myocardium and improves left ventricular dysfunction after myocardial infarction in dogs. *J. Am. Coll. Cardiol.* 48(1): 176–184. 2006.
34. Kitakaze M., Asakura M., Kim J., Shintani Y., Asanuma H., Hamasaki T., Seguchi O., Myoishi M., Minamino T., Ohara T., Nagai Y., Nanto S., Watanabe K., Fukuzawa S., Hirayama A., Nakamura N., Kimura K., Fujii K., Ishihara M., Saito Y., Tomoike H., Kitamura S. *J-WIND investigators*. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet.* 370(9597): 1483–1493. 2007.
35. Li S., Fu X., Dai Y., Liu C., Wang Y., Li W., Wu W., Gu X., Hao G., Fan W., Miao Q., Jiang Y. Effects of pretreatment with recombinant human B-type natriuretic peptide on infarct size in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 43(11): 954–959. 2015.
36. Sezai A., Hata M., Niino T., Yoshitake I., Unosawa S., Wakui S., Fujita K., Takayama T., Kasamaki Y., Hirayama A., Minami K. Continuous low-dose infusion of human atrial natriuretic peptide in patients with left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting: the NU-HIT (Nihon University working group study of low-dose Human ANP Infusion Therapy during cardiac surgery) for left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55(17): 1844–1851. 2010.
37. Hayashi M., Tsutamoto T., Wada A., Maeda K., Mabuchi N., Tsutsui T., Horie H., Ohnishi M., Kinoshita M. Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 37(7): 1820–1826. 2001.
38. Kuga H., Ogawa K., Oida A., Taguchi I., Nakatsugawa M., Hoshi T., Sugimura H., Abe S., Kaneko N. Administration of atrial natriuretic peptide attenuates reperfusion phenomena and preserves left ventricular regional wall motion after direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circ. J.* 67: 443–448. 2003.
39. Ott I., Schulz S., Mehilli J., Fichtner S., Hadamitzky M., Hoppe K., Ibrahim T., Martinoff S., Massberg S., Laugwitz K. L., Dirschinger J., Schwaiger M., Kastrati A., Schmig A., *REVIVAL-3 Study Investigators*. Erythropoietin in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized, double-blind trial. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 3(5): 408–413. 2010.
40. Voors A.A., Belonje A.M., Zijlstra F., Hillege H.L., Anker S.D., Slart R.H., Tio R.A., van 't Hof A., Jukema J.W., Peels H.O., Henriques J.P., Ten Berg J.M., Vos J., van Gilst W.H., van Veldhuisen D.J. *HEBE III Investigators*. A single dose of erythropoietin in ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 31(21): 2593–2600. 2010.
41. Yang X.M., Liu Y., Cui L., Yang X., Liu Y., Tandon N., Kambayashi J., Downey J.M., Cohen M.V. Platelet P2Y₁₂ blockers confer direct postconditioning-like protection in reperfused rabbit hearts. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 18(3): 251–262. 2013.

42. Najjar S.S., Rao S.V., Melloni C., Raman S.V., Povsic T.J., Melton L., Barsness G.W., Prather K., Heitner J.F., Kilaru R., Gruberg L., Hasselblad V., Greenbaum A.B., Patel M., Kim R.J., Talan M., Ferrucci L., Longo D.L., Lakatta E.G., Harrington R.A., REVEAL Investigators. Intravenous erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: REVEAL: a randomized controlled trial. *JAMA*. 305(18): 1863–1872. 2011.
43. Prunier F., Bière L., Gilard M., Boschat J., Mouquet F., Bauchart J.J., Charbonnier B., Genée O., Guérin P., Warin-Fresse K., Durand E., Lafont A., Christiaens L., Abi-Khalil W., Delépine S., Bernard T., Furber A. Single high-dose erythropoietin administration immediately after reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the erythropoietin in myocardial infarction trial. *Am. Heart J.* 163(2): 200–207. 2012.
44. Gholamzadeh A., Amini S., Mohammadpour A.H., Vahabzadeh M., Fazelifar A.F., Fazlinezhad A., Dehghani M., Moohebbati M., Dastani M., Malaekheh-Nikouie B., Falsoleiman H. Erythropoietin reduces post-PCI arrhythmias in patients with ST-elevation myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 65(6): 555–561. 2015.
45. Minamino T., Higo S., Araki R., Hikoso S., Nakatani D., Suzuki H., Yamada T., Okutsu M., Yamamoto K., Fujio Y., Ishida Y., Ozawa T., Kato K., Toba K., Aizawa Y., Komuro I., EPO-AMI-II Investigators. Low-dose erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (EPO-AMI-II) – a randomized controlled clinical trial. *Circ. J.* 82(4): 1083–1091. 2018.

The Role of Natriuretic Peptides and Erythropoietin in the Regulation of Cardiac Tolerance to the Impact of Ischemia and Reperfusion. Analysis of Experimental and Clinical Data

L. N. Maslov^{a, *}, N. V. Naryzhnaya^a, S. Yu. Tsibulnikov^a,
N. S. Voronkov^a, Yu. V. Bushov^b

^aCardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the RAS, Tomsk, Russia

^bTomsk State University, Tomsk, Russia

*e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

Abstract—Experimental studies show that natriuretic peptides have an infarct-limiting effect both in vitro and in vivo. In studies performed on animals, it was shown that erythropoietin is able to prevent ischemic and reperfusion damage of the heart both in vitro and in vivo by activating a number of kinases and by inactivating GSK-3 β kinase. These data suggest that the cardioprotective effect of erythropoietin and natriuretic peptides appears to be associated with the activation of cardiac receptors. Erythropoietin had an anti-apoptotic effect both in vitro and in vivo. In the infarct-limiting effect of the atrial natriuretic peptide, NO synthase, protein kinase C, and the mitoKATP channel are involved. It was found that the in vivo infarct-reducing effect of erythropoietin is associated with the activation of PI3 kinase and ERK1/2 kinase. Brain natriuretic peptide prevents post-infarction cardiac remodeling and increases the survival rate of rats with experimental myocardial infarction. Erythropoietin inhibits post-infarction cardiac remodeling and enhances the process of myocardial neovascularization in rats and dogs. Natriuretic peptides have an infarct-reducing effect in patients with acute myocardial infarction (AMI). Atrial natriuretic peptide prevents post-infarction cardiac remodeling in patients with AMI. Erythropoietin does not affect infarct size in patients with AMI. A single injection of erythropoietin does not affect the post-infarction remodeling of the heart.

Keywords: heart, ischemia, reperfusion, natriuretic peptides, erythropoietin