

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ВТОРИЧНОЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СОКРАТИТЕЛЬНЫХ КАРДИОМИОЦИТОВ У БЕРЕМЕННЫХ И НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ГИПОКСИИ

1. Соответствие проекта тематике заявленной научной платформы

Проект будет реализован в рамках научной платформы **"Кардиология и ангиология"**.

В рамках проекта будут решены следующие задачи научной платформы:

1. Исследование клеточных механизмов развития вторичной митохондриальной недостаточности сократительных кардиомиоцитов как следствия гипоксии у беременных и новорожденных в экспериментальных условиях.
2. Исследование эффективности применения отечественных кардиопротекторов, в том числе аминокислотных и пептидных препаратов, при гипоксии.
3. Разработка персонифицированного подхода к применению кардиопротекторных лекарственных препаратов при вторичной кардиомиопатии гипоксического генеза у беременных и новорожденных.

2. Актуальность исследования

Несмотря на внедрение в последние годы новых методов профилактики и лечения, гипоксия плода и асфиксия новорожденного продолжает занимать второе место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. При этом повреждение сердечно-сосудистой системы регистрируется у 40-70% новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию [3, 4 (ссылка на собственные исследования)].

Исследованиями ряда авторов доказано, что при перинатальной гипоксии развивается транзиторная ишемия миокарда, сопровождающаяся развитием вторичной митохондриальной недостаточности, и проявляющая себя клинически, как правило, в виде аритмий [1, 3]. Понятие «митохондриальная дисфункция» впервые было применено для объяснения нарушений синтеза энергии в клетке при различных патологических состояниях, которые, в свою очередь, отражают подавление активности ферментов митохондриальной дыхательной цепи на различных ее участках и сопровождаются широким спектром функционально-метаболических нарушений различных систем организма, в том числе и сердечно-сосудистой системы [1, 2, 8, 11]. При этом следует понимать, что спектр патологических нарушений клеточного энергообмена чрезвычайно многообразен (повреждения различных звеньев цикла Кребса, дыхательной цепи, бета-окисления и др.) [5, 6, 8, 12].

Митохондриальная дисфункция в настоящее время рассматривается как типовой патологический процесс, развивающийся при различной патологии, вызванной многочисленными патогенными факторами, в том числе генетическими, биохимическими и структурно-функциональными дефектами митохондрий с нарушением клеточно-тканевого дыхания [1]. Она не имеет этиологической и нозологической специфики, поэтому зачастую умеренные нарушения клеточной энергетики могут не проявляться в виде самостоятельного заболевания, однако нередко существенно влияют на течение других болезней [2]. В настоящее время доказано, что большое количество заболеваний в качестве важного звена патогенеза включает в себя нарушения клеточного энергообмена — вторичные митохондриальные дисфункции.

Как известно, развитие митохондриальной дисфункции приводит к нарушению обратного захвата медиаторов (катехоламинов, дофамина, серотонина); нарушению ионного транспорта, генерации и проведения импульса, а также синтеза белка *denovo*; нарушению процессов трансляции и транскрипции; активизации «паразитарных» энергопродуцирующих реакций, что приводит к существенной убыли энергетических запасов клетки [2, 8].

Доказано, что основной причиной митохондриальной недостаточности является гипоксия [3]. В настоящее время гипоксия рассматривается как «ишемическая недостаточность» или «гипооксибиоз», т.е. состояние, когда потребность клеток в энергии не соответствует возможности генерации ее окислительным путем [7, 11]. По своей сущности изменения в миокарде при гипоксии обусловлены нарушением баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Превалирование потребности в кислороде ведет к его недостатку в миокарде, т.е. к развитию миокардиальной гипоксии. Это, прежде всего, отражается на метаболизме кардиомиоцитов в виде нарушения функционирования энерговырабатывающих органелл клетки - митохондрий [4, 9, 10].

В условиях гипоксии с целью защиты организма от активных форм кислорода (АФК), генерируемых митохондриями, развивается следующая цепочка событий: образовавшись в митохондриях, АФК вызывают открытие поры и, как следствие, — выход цитохрома С в цитозоль, что немедленно включает дополнительные антиоксидантные механизмы, а затем митоптоз. Если в митоптоз уходит лишь небольшая часть внутриклеточной популяции митохондрий, концентрации цитохрома С и других митохондриальных проапоптотических белков в цитозоле не достигают значений, необходимых для активации апоптоза. Если же все больше и больше митохондрий становятся суперпродуцентами АФК и «открывают кингстоны», эти концентрации возрастают, инициируя апоптоз клетки, содержащей много дефектных митохондрий. В результате происходит очистка ткани от клеток, митохондрии которых образуют слишком много АФК [13, 14]. Т.е., можно говорить о митохондриальной дисфункции как о новом патобиохимическом механизме дегенеративных расстройств широкого спектра, который требует проведения комплексной коррекции.

Нарушения клеточного метаболизма, в основе которых лежит митохондриальная недостаточность, ведут к широкому спектру клинических проявлений. Они зависят от степени вовлеченности в патологический процесс различных органов и тканей, в том числе сердечно-сосудистой системы - от умеренной (функциональные заболевания) до выраженных органических поражений коронарного русла и миокарда (гипоксическая и ишемическая кардиомиопатия) [4, 11].

Поэтому изучение указанных нарушений имеет особое значение для практической медицины в связи с необходимостью их эффективной терапевтической коррекции.

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. Митохондриальная дисфункция может быть причиной развития не только полиорганной патологии, но и проявляться преимущественным поражением миокарда. Так, метаболические нарушения, связанные с митохондриальной дисфункцией, являются важным патогенетическим звеном формирования кардиомиопатий. Развитие метаболических нарушений при кардиомиопатиях могут быть обусловлены как первичным, так и вторичным нарушением митохондриальных функций. Причем, по мнению ряда ученых, стадия декомпенсации при кардиомиопатиях, обусловленная выраженными ишемическими изменениями в миокарде, сопряжена со вторичной митохондриальной недостаточностью гипоксического генеза [1, 4, 15].

Главной целью исследования является выявление морфологического субстрата вторичной митохондриальной недостаточности сократительных кардиомиоцитов у беременных и новорожденных в экспериментальных условиях (на крысах линии Wistar) с целью разработки эффективной кардиопротекции.

3. Научный коллектив

Проект будет выполнен на базе Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского

Руководитель проекта: профессор кафедры нормальной анатомии человека, д.м.н. **Заднипрный Игорь Владимирович**, 60 лет.

Исполнители проекта:

1. Заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, профессор кафедры педиатрии, д.м.н. Третьякова Ольга Степановна, 60 лет.
2. Ассистент кафедры медицинской биологии, к.м.н. Сатаева Татьяна Павловна, 28 лет.
3. Студент 5 курса международного медицинского факультета Мазхарул Риад Ислам, 26 лет.
4. Студент 5 курса международного медицинского Ибрахим Аль Тиджани, 24 года.
5. Студентка 2 курса второго медицинского факультета Гетьман Ангелина Адреевна, 18 лет.

3. Финансовая модель.

Суммарная стоимость проекта - **456** тыс. руб.

Расходы включают в себя:

1. Расходы на реактивы - 312 тыс. руб.

Средняя цена 1 ампулы раствора осмия для проведения электронной микроскопии - 65 тыс. руб.

Средняя стоимость уранилацетата для электронномикроскопических исследований - 27 тыс. руб.

Средняя цена гистологических красителей- 1 тыс. руб. за 1 краситель.

Средняя цена 1 иммуногистохимического маркера - 7 тыс. руб.

Средняя цена 1 набора для цитохимического исследования - 5 тыс. руб.

Цены по данным сайта:

www.inbiomed.ru

2. Расходы на приобретение и содержание 100 крыс линии Wistar - 14 тыс. руб.

Цены по данным питомника:

<http://www.spf-animals.ru/animals/rats/outbred/>

3. Оплата командировочных расходов участникам проекта (на усмотрение спонсоров проекта) - 60 тыс. руб.

4. Расходы на оплату публикаций в профильных журналах - 70 тыс.

Средняя цена за публикацию 1 стр. в профильном журнале из списка ВАК и SCOPUS - 900 руб./ стр.

5. Непредвиденные расходы - 0 руб.

4. Конкурентные преимущества.

1. Данные проекта позволят экстраполировать разработанный высокоэффективный кардиопротекторный комплекс в терапевтические протоколы клинической медицины с целью профилактики развития и коррекции вторичной митохондриальной недостаточности кардиомиоцитов у матери и новорожденного при гипоксии.

2. Предложенный комплекс будет включать отечественные лекарственные, в том числе пептидные, препараты, не имеющие мировых аналогов.

3. Основным преимуществом проекта будет разработка патогенетически обусловленной профилактики развития сердечно-сосудистой патологии в раннем возрасте, что позволит снизить

заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и увеличить среднюю продолжительность жизни населения Российской Федерации.

5. Инновационность проекта

1. Использование электронной микроскопии, иммуногистохимических и цитохимических методов исследования позволит изучить механизмы развития и определить критерии вторичной митохондриальной недостаточности кардиомиоцитов у беременных и новорожденных при гипоксии.
2. Данные проекта позволят впервые разработать схему безопасной и высокоэффективной медикаментозной кардиопротекции для беременных и новорожденных, которая будет включать препараты с мембранопротекторными, антиоксидантными свойствами, а также пептидные комплексы для стимуляции регенераторных процессов поврежденных сократительных кардиомиоцитов и эндотелиоцитов.
3. В результате выполнения проекта впервые будут выделены основные направления проведения пренатальной профилактики развития сердечно-сосудистой патологии новорожденных.
4. Материалы проекта будут использованы для пропаганды здорового образа жизни матери и ребенка, а также внедрены в клинические протоколы при заболеваниях, требующих проведения кардиопротекции.

6. Основные публикации по теме проекта:

1. Третьякова О.С., Задніпрняний І.В. Вторинна мітохондріальна недостатність кардіоміоцитів як маркер енергетичної неспроможності міокарду за умов перинатальної гіпоксії / О.С. Третьякова, І.В. Задніпрняний// Перинатологія та педіатрія. - 2002.- №4.- С.15-17.
2. Третьякова О.С. Энергетический обмен гипоксически поврежденного миокарда новорожденных / Укр. мед. часопис.- 2003.- №5(37).- С.109-116.
3. Третьякова О.С., Заднипряный И.В. Перинатальная гипоксия и феномен «оглушенного» миокарда новорожденных /О.С. Третьякова, И.В. Заднипряный // Современная педиатрия. 2007.- №4 (17).-С.177-180.
4. Третьякова О.С., Заднипряный И.В. Морфологический субстрат гипоксического повреждения сердца новорожденных: «оглушенность» или «гибернация»?../ Третьякова О.С., Заднипряный И.В. // Тавр. мед.-биолог. вестник.- 2008.-т.11. -№3-С.72-77.
5. Заднипряный И.В., Сатаева Т.П. Морфо-функциональные изменения при перинатальной гипоксии и возможные пути их коррекции / И.В. Заднипряный, Т.П. Сатаева // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т.16, №1, Ч.2 (61). – С. 252-257.

6. Заднипрный И.В., Сатаева Т.П. Применение антигипоксантов в коррекции антенатальной гипоксии с позиций ее морфо-функциональных особенностей / И.В. Заднипрный, Т.П. Сатаева // J. Clin. Exp. Med. Res. – 2013. – Vol. 1, №1. – P. 8 -12.
7. Заднипрный И.В., Сатаева Т.П. Структурные изменения миокарда новорожденных крыс в условиях гипоксии / И.В. Заднипрный, Т.П. Сатаева // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук". - Київ, 2013. — С. 32 - 35.
8. Zadnipyany I.V., Sataieva T.P. Perinatal hypoxia and its possible correction / I.V. Zadnipyany, T.P. Sataieva // Материали за 9-а международна научна практична конференция, «Новината за напреднали наука», - 2013. Том 44. Лекарство. София. «БялГРАД-БГ» ООД. - P. 3-4.
9. Zadnipyany I.V., Sataieva T.P. Stunned and hibernating myocardium / I.V. Zadnipyany, T.P. Sataieva // Інноваційний шлях розвитку суспільства: проблеми, досягнення та перспективи: зб. наук. праць міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф. 30–31 травня 2013 р., ПДАТУ, м. Кам'янець-Подільський.–Тернопіль: Крок, 2013. – С. 305-307.
10. Сатаева Т.П. Патоморфологические изменения при перинатальной гипоксии в эксперименте / Т.П. Сатаева // Тезисы XVI Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей (с международным участием). — СПб.: Изд-во СПбГУ, 2013. — 512 с. [Фундам. наука клин. мед. — 2012. — Т. 16. — С. 358–359.
11. Заднипрный И.В., Третьякова О.С., Сатаева Т.П. Морфологический субстрат вторичной митохондриальной дисфункции при транзиторной ишемии миокарда у крыс / И.В. Заднипрный, О.С. Третьякова, Т.П. Сатаева // Тавр. Мед.-биол. вестник. 2013.-Т. 16.- №3, ч.1 (63). - С.174-178.
12. Сатаева Т.П. Новые возможности коррекции антенатальной гипоксии // Материалы 80-ой Юбилейной Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины». - Иркутск, 2013. -С.387.
13. Заднипрный И.В., Третьякова О.С., Сатаева Т.П. Триггерные факторы апоптоза // Мать и Дитя в Кузбассе . -№2(57). - 2014. - С.23-27.
14. Заднипрный И.В. Перинатальная гипоксия как индуктор апоптоза кардиомиоцитов у новорожденных / И.В. Заднипрный, О.С. Третьякова, Т.П. Сатаева // Мир Медицины и Биологии. - №1(43). - 2014. - С.69-176.
15. Заднипрный И.В., Сатаева Т.П. Ультраструктура миокарда беременных крыс в условиях хронической гемической гипоксии/ И.В. Заднипрный, Т.П. Сатаева // Достижения и перспективы медицины: сборник статей Международной научно- практической конференции (9 июня 2014 г, г. Уфа). - Уфа: Аэтерна, 2014. – 13-15 с.