

УДК 616.127-005.8:616-002:616-092.9
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-24-31>

Внутриклеточный сигнальный путь MEK1/2–ERK1/2 участвует в реализации кардиопротективного эффекта пробиотических штаммов при системном воспалительном ответе у крыс

Борцев Ю.Ю.^{1,2}, Минасян С.М.^{1,3}, Буровенко И.Ю.¹, Гордеев А.Д.¹, Борцев В.Ю.³,
Борщева О.В.¹, Галагудза М.М.^{1,3,4}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) им. В.А. Алмазова
Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

² Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Петрова
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (ПСПбГМУ) им. акад. И.П. Павлова
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

⁴ Институт аналитического приборостроения Российской академии наук (ИАП РАН)
Россия, 190103, г. Санкт-Петербург, Рижский пр., 26

РЕЗЮМЕ

Цель. Экспериментально проверить гипотезу об участии киназ MEK1/2 и ERK1/2 в реализации сигнального этапа кардиопротективного ответа на введение смеси пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) при системном воспалительном ответе у крыс.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на самцах крыс стока Вистар на модели синдрома системного воспалительного ответа, включающей ожирение и химически индуцированный колит. Для обеспечения пробиотической кардиопротекции животным внутрижелудочно вводили пробиотические штаммы LA-5 и BB-12. Ингибитор MEK1/2 киназы и сопряженной с ней ERK1/2 киназы PD98059 в дозе 0,3 мг/кг вводили внутривентрально за 20 мин до начала перфузии изолированного сердца по Лангендорфу. Моделировали 30 мин глобальной ишемии и 90 мин реперфузии, после чего гистохимически определяли размер зоны некроза (РЗН). В крови определяли маркеры системного воспалительного ответа (СВО).

Результаты. В группе крыс на модели СВО по отношению к контролю отмечено значимое увеличение числа лейкоцитов и повышение уровня провоспалительных цитокинов в крови, а также значимое увеличение РЗН (на 39% по отношению к КТР, $p < 0,05$). В группе с пробиотической коррекцией отмечен значимо меньший РЗН по отношению к СВО, тогда как у крыс с введением пробиотиков и вещества PD98059 РЗН был значимо выше, т.е. произошла отмена кардиопротективного эффекта пробиотической терапии.

Заключение. На модели СВО пробиотик-индуцированная кардиопротекция обеспечивается при участии сигнального пути киназ, предотвращающих реперфузионное повреждение, включая MEK1/2 и ERK1/2 киназы.

Ключевые слова: миокард, ишемия-реперфузия, кардиопротекция, системный воспалительный ответ, пробиотики, киназы MEK1/2 и ERK1/2, PD 98059

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

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-00139), <https://rscf.ru/project/23-15-00139>.

✉ Борцев Юрий Юрьевич, niscon@mail.ru

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова (протокол № ПЗ23_9_V2 от 06.09.2023).

Для цитирования: Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., Буровенко И.Ю., Гордеев А.Д., Борщев В.Ю., Борщева О.В., Галагудза М.М. Внутриклеточный сигнальный путь MEK1/2–ERK1/2 участвует в реализации кардиопротективного эффекта пробиотических штаммов при системном воспалительном ответе у крыс. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):24–31. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-24-31>.

Signaling pathway MEK1/2–ERK1/2 is involved in the cardioprotective effect of probiotic strains in the systemic inflammatory response in rats

Borshchev Yu.Yu.^{1,2}, Minasyan S.M.^{1,3}, Burovenko I.Yu.¹, Gordeev A.D.¹, Borshchev V.Yu.³, Borshcheva O.V.¹, Galagudza M.M.^{1,3,4}

¹ *Almazov National Medical Research Center*

2 Akkuratov St., 197341 St. Petersburg, Russian Federation

² *N.N. Petrov National Medical Research Center (NMRC) of Oncology*

68 Leningradskaya St., Pesochny Village, 197758 St. Petersburg, Russian Federation

³ *Pavlov First Saint Petersburg State Medical University*

6/8 L. Tolstoy St., 197022 St. Petersburg, Russian Federation

⁴ *Institute for Analytical Instrumentation of the Russian Academy of Sciences*

26 Rizhsky Ave., 190103 St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To experimentally test the hypothesis of the participation of MEK1/2 and ERK1/2 kinases in the mechanism of the probiotic cardioprotection in the implementation of the signaling stage of the cardioprotective response to the administration of probiotic strains in the systemic inflammatory response in rats.

Materials and methods. The experiments were performed on male Wistar rats using a model of systemic inflammatory response syndrome, which includes obesity and chemically induced colitis. To provide probiotic cardioprotective effects, the animals were administered probiotic strains LA-5 and BB-12 orally. An inhibitor of MEK1/2 kinase and its associated ERK1/2 kinase PD98059 at a dose of 0.3 mg/kg were administered intravenously 20 minutes before the start of Langendorff perfusion of an isolated heart. The size of the necrosis zone (SNZ) was histochemically determined after 30 minutes of global ischemia and 90 minutes of reperfusion were simulated. Markers of the systemic inflammatory response (SIR) were detected in the blood.

Results. In the group of rats on the model of SIR in comparison with the control, a significant increase in the number of leukocytes and an increase in the level of proinflammatory cytokines in the blood, as well as a significant increase in SNZ (by 39% in relation to CTR, $p < 0.05$). In the group with probiotic correction, a significantly lower SNZ was noted in relation to SIR, whereas in rats with the introduction of probiotics and the substance PD98059, SNZ was significantly higher, i.e. the cancellation of the cardioprotective effect of probiotic therapy occurred.

Conclusion. Based on the conclusion that the cardioprotective effect has been abolished by PD98059 administration, it can be assumed that the probiotic effect is provided by the MEK1/2 and ERK1/2 kinase pathways.

Keywords: myocardium, ischemia-reperfusion, cardioprotection, systemic inflammatory response, probiotics, MEK1/2 and ERK1/2 kinases, PD 98059

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This study was supported by the Russian Science Foundation, project No. 23-15-00139, .

Conformity with the principles of ethics. The study was conducted in compliance with the principles of humanity stated in the European Directive 86/609/EEC and the Declaration of Helsinki, and was approved by the Local Ethics Committee of the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation (Minutes No. PZ23_9_V2 dated September 6, 2023).

For citation: Borshchev Yu.Yu., Minasyan S.M., Burovenko I.Yu., Gordeev A.D., Borshchev V.Yu., Borshcheva O.V., Galagudza M.M. Signaling pathway MEK1/2–ERK1/2 is involved in the cardioprotective effect of probiotic strains in the systemic inflammatory response in rats. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):24–31. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-24-31>.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно четвертому универсальному определению инфаркта миокарда (ИМ), большинство случаев заболевания относится к первому типу, возникающему спонтанно в результате дестабилизации атеросклеротической бляшки, присоединения тромбоза и атеротромботической окклюзии одной из коронарных артерий. Ранняя реваскуляризация миокарда при ИМ сопровождается значимым улучшением прогноза, однако восстановление кровотока по инфаркт-зависимой артерии приводит к формированию реперфузионного повреждения миокарда. В определенных ситуациях реперфузионное повреждение может иметь необратимый характер и приводить к увеличению размера инфаркта в 2 раза относительно объема, имевшего место в момент прекращения ишемии [1].

Механизмы раннего ишемического-реперфузионного повреждения (ИРП) миокарда включают такие аспекты, как оксидативный стресс, гиперконтрактура кардиомиоцитов, кальциевая перегрузка и открытие митохондриальной поры. В экспериментальных исследованиях продемонстрирована эффективность многих фармакологических и нефармакологических воздействий, уменьшающих ИРП миокарда. Вместе с тем результаты рандомизированных клинических исследований разных видов кондиционирования миокарда, а также фармакологических кардиопротекторов, воспроизводящих эффекты коротких эпизодов ишемии-реперфузии, оказались не столь убедительными [2]. Эти факты заставляют продолжать поиск новых неинвазивных и безопасных способов индукции кардиопротективного ответа.

Одним из таких способов является направленная модуляция состава кишечной микробиоты – новое направление в нефармакологической кардиопротекции, сформировавшееся в последние 10–15 лет [3]. В качестве одной из возможных причин недостаточно эффективной трансляции экспериментальных данных о кардиопротекции в клиническую практику выступает снижение эффективности кардиопротективных вмешательств с возрастом, а также при наличии сопутствующей патологии. В наших исследованиях показано, что назначение животным с системным воспалительным ответом (СВО) пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и

Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* (BB-12) приводит к уменьшению размера инфаркта, ассоциированного со специфическими изменениями качественного состава кишечной микробиоты и снижением концентрации провоспалительных цитокинов в плазме крови [4].

Другими авторами показано, что применение *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* 420 (B420) у мышей с кишечным дисбиозом, вызванным высокожировой диетой, вызывало значимое уменьшение размера инфаркта, индуцированного 30-минутной окклюзией коронарной артерии с последующей реперфузией *in vivo* [5]. Изучение молекулярных механизмов пробиотик-индуцированной кардиопротекции находится на начальном этапе.

Существуют предположения о том, что в основе уменьшения размера ИМ после применения пробиотиков может лежать уменьшение проницаемости эпителия кишки с сопутствующим уменьшением феномена микробной транслокации, изменение продукции ряда метаболитов кишечной микрофлоры, в первую очередь, короткоцепочечных жирных кислот, а также повышение уровня желчных кислот [3]. При этом вопрос о том, насколько близки молекулярные механизмы внутриклеточной протективной сигнализации в миокарде при классической кардиопротекции (например, при ишемическом кондиционировании миокарда) и при пробиотик-индуцированном защитном ответе, практически не изучен. Известно, что классические кардиопротективные стимулы активируют пути киназ, предотвращающих реперфузионное повреждение (RISK), включающих фосфатидилинозитол-3ОН-киназу (PI3K) и киназу, регулируемую внеклеточными сигналами 1/2 (ERK1/2), а также путь усиления фактора, активирующего выживание клетки (SAFE) [6]. Активированные киназные каскады воздействуют на конечные эффекторы, такие как АТФ-чувствительные калиевые каналы и митохондриальная пора, что непосредственно уменьшает повреждающие эффекты ишемии и реперфузии [7].

В настоящей работе была поставлена задача изучить зависимость инфаркт-лимитирующего эффекта пробиотической кардиопротекции, индуцированной назначением LA-5 и BB-12 крысам с СВО, от активации одной из ветвей сигнального пути RISK, а именно MEK1/2 – ERK1/2 киназ. Для достижения этой

цели было использовано фармакологическое ингибирование процесса связывания фосфорилированной MEK1/2 с неактивной ERK1/2 с помощью неконкурентного циклического ингибитора PD98059, содержащего аминогруппу. Ингибитор активации ERK1/2 PD98059 вводили животным с сформированным предварительным назначением пробиотиков кардиопротективным ответом непосредственно перед началом перфузии изолированного сердца и моделированием глобальной ишемии-реперфузии миокарда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на самцах крыс стока Вистар (питомник «Пушино», Россия) с соблюдением принципов гуманного обращения с лабораторными животными и одобрено комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных НМИЦ им. В.А. Алмазова (протокол № П323_9_V2 от 06.09.2023). Животные были случайным образом разделены на четыре группы: 1) контрольные крысы (КТР, $n = 9$), содержащиеся в условиях вивария на стандартной диете для лабораторных животных и свободным доступом к питьевой воде; 2) группа СВО ($n = 9$) – после моделирования СВО [8] животные в течение 7 сут получали перорально по 1 мл физиологического раствора. За 20 мин до удаления сердца внутрибрюшинно (в/б) вводили 0,2 мл воды для инъекций; 3) группа СВО + ПРК ($n = 9$) – крысам после моделирования СВО в течение 7 сут внутрижелудочно вводили смесь пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) в дозе 10^8 КОЕ на одно животное. Инъекция в/б в 0,2 мл воды аналогична предыдущему протоколу; 4) группа СВО + ПРК + ИПД ($n = 9$) – крысам, подвергшимся процедурам, описанным для группы СВО + ПРК, для блокирования MEK1/2 киназы и сопряженной с ней ERK1/2 киназы в/б вводили ингибитор PD98059 в дозе 0,3 мг/кг за 20 мин до удаления сердца в 0,2 мл воды для инъекций [9].

Глобальную ишемию-реперфузию изолированного сердца моделировали на установке Лангендорфа. За день до завершения опыта у крыс под краткосрочным наркозом брали цельную кровь (1,5 мл) из большой подкожной вены для гематологического и иммунологического анализа. Клинический анализ крови выполняли на автоматическом ветеринарном гематологическом 3-дифференциальном анализаторе (URIT-3000 Vet Plus, URIT Medical Electronic, Китай). Уровень фактора некроза опухолей α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ)1 β , ИЛ-6 и интерферона-гамма (IFN γ) оценивали иммуноферментным методом (MR-96A, Mindray, Китай).

С помощью программно-аппаратного комплекса PhysExp (ООО «Кардиопротект», Россия) через 15 мин стабилизации, а также на 15, 30, 45, 60, 75 и 90-й мин реперфузии регистрировали следующие значения: систолическое давление в левом желудочке (СДЛЖ, мм рт. ст.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), коронарный поток (КП, мл/мин). Размер инфаркта определяли планиметрически после окраски срезов сердца трифенилтетразолием хлоридом (1%-й, 15 мин инкубации при 37 °С). Срезы толщиной 1,5–2,0 мм фотографировали с двух сторон, вычисляли неокрашенную трифенилтетразолием хлоридом площадь и делили ее на общую площадь среза. Полученные значения суммировали и делили на общее количество проанализированных изображений, в результате чего получали среднее значение РЗН для данного сердца в процентах.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программного пакета Statistica 12.0. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Для решения проблемы множественных сравнений на этапе планирования и проведения эксперимента было сформировано три группы: КТР ($n = 9$), СВО ($n = 9$) и СВО + ПРК ($n = 18$). В заключительный день, после введения воды или блокатора, из 18 животных были сформированы группы СВО + ПРК ($n = 9$) и СВО + ПРК + ИПД ($n = 9$).

С учетом малых выборок и отсутствия нормальности распределения в ряде случаев провели статистический анализ показателей в крови для отказа от нулевой гипотезы на основании непараметрического теста Краскела – Уоллиса ANOVA by Ranks, с последующим апостериорным множественным сравнением Краскела – Уоллиса ANOVA and median test. Также определяли различия между группами для РЗН, %. В таблицах и тексте приведены значения медианы, нижнего и верхнего квартиля $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$. Для сравнения повторных измерений гемодинамических показателей использовали тест Repeated measures ANOVA с последующим post-hoc анализом (тест Туки). Данные гемодинамики представлены в виде средних значений с указанием стандартной ошибки среднего ($M \pm SEM$). Уровень статистической значимости различий считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Животные в группе СВО имели значимо более низкие значения массы тела в конце наблюдения в сравнении с группой КТР (326 ± 19 против 350 ± 8 г, $p < 0,01$). Динамика массы тела не отличалась между группами СВО, СВО + ПРК (323 ± 13 г) и СВО + ПРК + ИПД (318 ± 12 г).

В группе СВО общее число лейкоцитов было значительно больше, чем в группе КТР, на 43%, причем лимфоцитов на 46%, моноцитов на 56%, а гранулоцитов на 39% ($p < 0,05$). В группах СВО + ПРК и СВО + ПРК + ИПД по сравнению с КТР и СВО значимых изменений не отмечено, за исключением уменьшения общего числа лейкоцитов в группе СВО + ПРК + ИПД по сравнению с группой СВО ($p < 0,05$).

В группе СВО в сравнении с группой КТР значительно увеличились показатели: ФНО- α на 48%, ИЛ-1 β на 507%, ИЛ-6 на 75%, IFN γ на 342% ($p < 0,05$). В группах СВО + ПРК и СВО + ПРК + ЦКЛ отмечены показатели цитокинов, близкие к контрольным, с значимым

уменьшением по сравнению с СВО, за исключением сохраняющегося увеличения показателей для ИЛ-1 β на 350 и 407% соответственно ($p < 0,05$, табл. 2).

Гемодинамические параметры значимых отличий между группами исходно не имели. На всем периоде реперфузии в группе СВО отмечали значимое увеличение СДЛЖ и скорости КП по окончании наблюдения. В группах с пробиотической коррекцией показатель СДЛЖ определили на уровне значений в группе КТР. В конце наблюдения в группе СВО + ПРК отмечено увеличение скорости КП по отношению к КТР, а в группе СВО + ПРК + ИПД – уменьшение этого показателя по отношению к группе СВО (табл. 3).

Таблица 1

Показатель	Гематологические показатели, Me ($Q_{25\%}; Q_{75\%}$)			
	Группа			
	КТР	СВО	СВО + ПРК	СВО + ПРК + ИПД
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	12 (7;13)	21 (19;23)*	13 (10;17)	13 (9;14)#
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	2,7 (1,5;3,2)	5,0 (4,1;5,5)*	3,7 (2,6;4,1)	3,2 (2,4;4,4)
Моноциты, $10^9/\text{л}$	1,1 (0,8;1,4)	2,5 (1,5;5,7)*	2,1 (1,1;2,4)	1,4 (1,1;1,9)
Гранулоциты, $10^9/\text{л}$	7,3 (5,9;8,0)	11,9 (11,5;13,1)*	8,3 (6,8;10,6)	8,1 (6,3;8,3)
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,0 (3,7;4,3)	4,2 (4,0;4,3)	4,2 (3,6;4,4)	3,2 (3,2;3,3)
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	305 (218;373)	310 (286;400)	433 (238;469)	415 (358;463)

* $p < 0,05$ по сравнению с КТР, # $p < 0,05$ по сравнению с СВО (U-критерий) здесь и в табл. 2.

Таблица 2

Показатель	Уровни ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, IFN γ , Me ($Q_{25\%}; Q_{75\%}$)			
	Группа			
	Контроль	СВО	СВО + ПРК	ССВО + ПРК + ИПД
ФНО- α	9,8 (8,1;11,3)	19,0 (17,0;20,4)*	12,6 (10,1;14,0)#	13,1 (12,7;13,5)#
ИЛ-1 β	14 (11;20)	85 (57;119)*	63 (30;81)*	76 (48;85)*
ИЛ-6	6,9 (6,8;7,8)	12,1 (8,3;14,0)*	7,8 (7,3;9,0)#	6,3 (5,7;6,6)#
IFN γ	6,1 (5,3;9,8)	27 (25;48)*	7,0 (4,8;32)#	6,8 (5,3;35,0)#

Таблица 3

Группа	Показатель гемодинамики	Исх. сост.	Гемодинамические показатели, M \pm SEM					
			Реперфузия, мин					
			15	30	45	60	75	90
КТР	СДЛЖ	129 \pm 24	93 \pm 3	84 \pm 4	79 \pm 2	77 \pm 2	75 \pm 2	73 \pm 1,3
	ЧСС, уд/мин	291 \pm 10	394 \pm 39	377 \pm 22	367 \pm 11	290 \pm 19	304 \pm 37	371 \pm 23
	КП, мл/мин	11,0 \pm 1,6	6,0 \pm 0,9	5,0 \pm 0,5	4,0 \pm 0,1	3,5 \pm 0,6	3,1 \pm 0,4	2,3 \pm 0,3
СВО	СДЛЖ	140 \pm 13	158 \pm 27*	149 \pm 25*	143 \pm 24*	145 \pm 21*	144 \pm 23*	141 \pm 23*
	ЧСС, уд/мин	244 \pm 43	280 \pm 29	274 \pm 23	320 \pm 32	310 \pm 27	318 \pm 15	345 \pm 29
	КП, мл/мин	8,6 \pm 0,6	4,9 \pm 0,5	4,6 \pm 0,5	4,4 \pm 0,4	4,1 \pm 0,4	3,8 \pm 0,3	3,4 \pm 0,3*
СВО + ПРК	СДЛЖ	128 \pm 15	89 \pm 3#	83 \pm 3,5#	78 \pm 4#	75 \pm 3#	74 \pm 3#	72 \pm 3#
	ЧСС, уд/мин	232 \pm 20	461 \pm 51	214 \pm 38	353 \pm 31	341 \pm 22	338 \pm 24	313 \pm 17
	КП, мл/мин	10,1 \pm 1,2	5,4 \pm 0,5	4,9 \pm 0,4	5,0 \pm 0,5	4,4 \pm 0,4	4,4 \pm 0,4*	3,8 \pm 0,4*
СВО + ПРК + ИПД	СДЛЖ	132 \pm 10	95 \pm 4#	88 \pm 5#	85 \pm 4#	83 \pm 5#	82 \pm 5#	79 \pm 5#
	ЧСС, уд/мин	259 \pm 25	314 \pm 51	373 \pm 22	343 \pm 27	356 \pm 27	344 \pm 21	337 \pm 24
	КП, мл/мин	9,3 \pm 0,9	4,8 \pm 0,5	3,6 \pm 0,4	3,2 \pm 0,2	2,3 \pm 0,5#	2,4 \pm 0,4#	2,3 \pm 0,4#

* $p < 0,05$ по сравнению с КТР, # $p < 0,05$ по сравнению с СВО (Tukey HSD test)

В группах КТР, СВО, СВО + ПРК и СВО + ПРК + ИПД зона некроза от общей площади срезов составила 37(37;45)%, 61(57;64)%, 49(45;53)% и 56(53;60)% соответственно, что показывает увеличение РЗН в группе СВО на 39% по сравнению с группой КТР ($p < 0,05$), а также уменьшение РЗН в группе СВО + ПРК на 20% по сравнению с СВО ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе в качестве коморбидного фона для изучения кардиопротекции была применена модель системного воспаления, основанная на увеличении массы висцеральной жировой ткани вследствие скормливания животным высокожировой диеты в сочетании с острым воспалением толстой кишки, индуцированным химическим повреждением слизистой оболочки. Фактически такое сочетание низкоинтенсивного и острого воспаления сопровождается развитием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), наличие которого было подтверждено увеличением числа лейкоцитов в периферической крови, отрицательной динамикой массы тела и резким повышением концентрации воспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, IFN γ) в крови.

Полученные нами данные о более выраженном повреждении миокарда при глобальной ишемии-реперфузии в условиях ССВО в целом хорошо согласуются с данными литературы. Так, в клиническом исследовании J. Odeberg и соавт. (2016) показано, что наличие предшествующего воспаления, верифицированного по уровню С-реактивного белка и количеству лейкоцитов в крови, ассоциировано с более высокой частотой развития ИМ у пациентов с нестабильной стенокардией и более неблагоприятным его течением [10].

Экспериментальные исследования также свидетельствуют о том, что тяжесть ИРП миокарда увеличивается при наличии системного воспаления, например, при моделировании декстран сульфат-индуцированного воспалительного заболевания кишечника у мышей [11]. Несомненно, что ключевая роль в снижении устойчивости миокарда к ИРП при ССВО принадлежит воздействию на кардиомиоциты провоспалительных цитокинов и хемокинов. Известно, что такие цитокины, как ФНО- α и ИЛ-1 β , опосредуют рецепторно-зависимые эффекты повреждения кардиомиоцитов, которые включают запуск путей программируемой клеточной гибели, усиление продукции активных форм кислорода и др. [12]. Это подтверждается и тем, что генетическая или фармакологическая блокада эффектов провоспалительных цитокинов сопровождается уменьшением размера инфаркта и лейкоцитарной инфильтрации, а также

уменьшением дилатации и дисфункции левого желудочка [13].

Назначение пробиотической терапии *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) в течение 7 сут животным с ССВО сопровождалось уменьшением размера инфаркта. При этом применение пробиотиков приводило к уменьшению концентрации ФНО- α и ИЛ-1 β . Большой интерес представляют пути передачи сигнала от кишки с протективными изменениями состава микробиоты к сердцу при ИРП.

Помимо уменьшения неблагоприятных эффектов провоспалительных цитокинов, в современной литературе рассматриваются варианты прямого воздействия веществ, секретируемых кишечной микрофлорой и попадающих в циркуляцию. К таким гуморальным молекулярным сигналам могут быть отнесены короткоцепочечные жирные кислоты, воздействующие на мембранные рецепторы свободных жирных кислот 3 (FFAR3), а также желчные кислоты, влияющие на клетки-мишени через ядерный фарнезоидный рецептор X (FXR) и G-белок-связанный мембранный рецептор желчных кислот 1 (TGR5) [14]. Не исключается и нейрогенный путь передачи кардиопротективного сигнала в результате активации оси «микробиота–кишечник–головной мозг» [15].

Однако в контексте данной работы основное внимание было уделено не механизмам передачи информации от кишки с измененным составом микробиоты к сердцу и не рецепторным системам кардиомиоцитов, воспринимающим указанные стимулы, а внутриклеточным сигнальным системам, ответственным за повышение устойчивости кардиомиоцитов к ИРП. Традиционно молекулярные механизмы кардиопротекции рассматриваются с точки зрения трех последовательных этапов: 1) триггерного, связанного с рецепторным и нерепрепторным воздействием сигнальных молекул на молекулярные мишени в кардиомиоците; 2) медиаторного, включающего активацию нескольких внутриклеточных сигнальных киназных каскадов; и 3) эффекторного, предполагающего изменения активности нескольких конечных эффекторов кардиопротекции, таких как митохондриальные и сарколеммальные АТФ-чувствительные калиевые каналы и митохондриальная пора.

Важнейшую роль в истории описания внутриклеточных сигнальных путей кардиопротекции сыграло открытие RISK пути группой D.M. Yellon и соавт. [16]. Данный путь активируется многими эндогенными лигандами, включая адипокины, факторы роста, гормоны и биологически активные вещества. Уровень некоторых из них может изменяться в крови при назначении пробиотиков или в результате других

воздействий на состав кишечной микробиоты, например трансплантации микробиоты или метаболической хирургии. Сигнальный путь RISK также активируется при ишемическом кондиционировании миокарда, причем его активация сохраняется в ходе ишемической фазы повреждения и реализует кардиопротективный эффект в реперфузионной фазе за счет уменьшения открытия митохондриальной поры [17]. Это приводит к уменьшению интенсивности апоптоза, снижению оксидативного стресса, уменьшению кальциевой перегрузки митохондрий и другим эффектам, способствующим ослаблению ИПП миокарда [18].

Путь RISK имеет два русла, которые конвергируют на p70s6 киназе, фосфорилируя и активируя ее; активированная p70s6 киназа подавляет активность киназы гликогенсинтазы-3 β (КГС-3 β). Одно русло сигнального пути RISK представлено PI3K-протеинкиназой B (Akt), а второе – митоген-активируемыми протеинкиназами MEK1/2 и ERK1/2. Между этими двумя ветвями одного пути имеются реципрокные отношения, поскольку ингибирование одного из каскадов вызывает активацию второго и наоборот [17]. Поскольку активная КГС-3 β способствует открытию митохондриальной поры, подавление ее активности в результате активации RISK пути имеет выраженные кардиопротективные последствия [19]. В последние годы показано, что ингибирование КГС-3 β может вызывать кардиопротекцию не только за счет подавления открытия митохондриальной поры, но и путем других механизмов, например, модуляции аутофагии [20].

В настоящей работе мы протестировали гипотезу о том, что кардиопротективное действие изменения состава кишечной микробиоты в результате регулярного введения пробиотических штаммов реализуется на уровне внутриклеточного сигналинга с участием компонентов RISK пути, а конкретнее – через его каскад, связанный с MEK1/2 – ERK1/2 киназами. Блокада сигналинга на отрезке MEK1/2 – ERK1/2 с помощью PD98059 привела к отмене инфаркт-лимитирующего эффекта пробиотической кардиопротекции в условиях системного воспаления, что свидетельствует о ключевой роли данного сигнального каскада в реализации эффектов пробиотиков на сердце. По-видимому, RISK путь представляет собой неспецифический общий конечный путь клеточной сигнализации, направленный на повышение устойчивости миокарда к ИПП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повторное введение пробиотических штаммов бактерий в желудок крыс с системным воспалительным ответом сопровождается уменьшением размера

инфаркта, так как обладает кардиопротективным действием. Фармакологическое ингибирование сигнального пути MEK1/2 – ERK1/2, относящегося к более универсальному RISK пути, отменяет кардиопротекцию, индуцированную пробиотиками, что свидетельствует о необходимости сохранения повышенной активности ERK1/2 в фазе реперфузии для обеспечения защиты от ИПП, вызванной модуляцией кишечной микробиоты.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(11):1121–1135. DOI: 10.1056/NEJMra071667.
2. Penna C., Comità S., Tullio F., Alloati G., Pagliaro P. Challenges facing the clinical translation of cardioprotection: 35 years after the discovery of ischemic preconditioning. *Vascul. Pharmacol.* 2022;144:106995. DOI: 10.1016/j.vph.2022.106995.
3. Борщев Ю.Ю., Сонин Д.Л., Минасян С.М., Борщева О.В., Буровенко И.Ю., Галагудза М.М. Влияние кишечной микробиоты на устойчивость миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(4):86–96. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-4-86-96.
4. Borshchev Y.Y., Burovenko I.Y., Karaseva A.B., Minasian S.M., Suvorov A.N., Galagudza M.M. et al. Probiotic therapy with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* results in infarct size limitation in rats with obesity and chemically induced colitis. *Microorganisms.* 2022;10(11):2293. DOI: 10.3390/microorganisms10112293.
5. Danilo C.A., Constantopoulos E., McKee L.A., Chen H., Regan J.A., Konhilas J.P. et al. *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* 420 mitigates the pathological impact of myocardial infarction in the mouse. *Benef. Microbes.* 2017;8(2):257–269. DOI: 10.3920/BM2016.0119.
6. Ravingerova T., Adameova A., Lonek L., Farkasova V., Ferko M., Andelova N. et al. Is intrinsic cardioprotection a laboratory phenomenon or a clinically relevant tool to salvage the failing heart? *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(22):16497. DOI: 10.3390/ijms242216497.
7. Петрицев Н.Н., Шляхто Е.В., Власов Т.Д., Галагудза М.М. Ишемическая адаптация миокарда: патофизиологические механизмы и возможные перспективы практического применения (обзор литературы). *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2001;87(5):688–705.
8. Борщев Ю.Ю., Буровенко И.Ю., Карасева А.Б., Минасян С.М., Борщева О.В., Галагудза М.М. и др. Моделирование синдрома системной воспалительной реакции химической индукцией травмы толстого кишечника у крыс. *Медицинская иммунология.* 2020;22(1):87–98. DOI: 10.15789/1563-0625-MOS-1839.
9. Zheng J.H., Chen M.H., Fu Z.Y., Li N., Xie L. PD98059 protects cerebral cortex mitochondrial structure and function at 48 h post-resuscitation in a rat model of cardiac arrest. *Drug Des. Devel. Ther.* 2020;14:1107–1115. DOI: 10.2147/DDDT.S231980.

10. Odeberg J., Freitag M., Forssell H., Vaara I., Persson M.L., Lindblad U. et al. Influence of pre-existing inflammation on the outcome of acute coronary syndrome: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6(1):e009968. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009968.
11. Mami W., Znaidi-Marzouki S., Doghri R., Ben Ahmed M., Znaidi S., Messadi E. Inflammatory bowel disease increases the severity of myocardial infarction after acute ischemia-reperfusion injury in mice. *Biomedicines*. 2023;11(11):2945. DOI: 10.3390/biomedicines11112945.
12. Matter M.A., Paneni F., Libby P., Frantz S., Stähli B.E., Templin C. et al. Inflammation in acute myocardial infarction: the good, the bad and the ugly. *Eur. Heart J*. 2024;45(2):89–103. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad486.
13. Lugin J., Parapanov R., Milano G., Cavin S., Debonneville A., Krueger T. et al. The systemic deletion of interleukin-1 α reduces myocardial inflammation and attenuates ventricular remodeling in murine myocardial infarction. *Sci. Rep*. 2023;13(1):4006. DOI: 10.1038/s41598-023-30662-4.
14. Wang J., Zhang J., Lin X., Wang Y., Wu X., Yang F. et al. DCA-TGR5 signaling activation alleviates inflammatory response and improves cardiac function in myocardial infarction. *J. Mol. Cell Cardiol*. 2021;151:3–14. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.10.014.
15. Wachsmuth H.R., Weninger S.N., Duca F.A. Role of the gut-brain axis in energy and glucose metabolism. *Exp. Mol. Med*. 2022;54(4):377–392. DOI: 10.1038/s12276-021-00677-w.
16. Yellon D.M., Beikoghli Kalkhoran S., Davidson S.M. The RISK pathway leading to mitochondria and cardioprotection: how everything started. *Basic Res. Cardiol*. 2023;118(1):22. DOI: 10.1007/s00395-023-00992-5.
17. Hausenloy D.J., Tsang A., Mocanu M.M., Yellon D.M. Ischemic preconditioning protects by activating prosurvival kinases at reperfusion. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2005;288(2):H971–76. DOI: 10.1152/ajpheart.00374.2004.
18. Bernardi P., Gerle C., Halestrap A.P., Jonas E.A., Karch J., Mnatsakanyan N. et al. Identity, structure, and function of the mitochondrial permeability transition pore: controversies, consensus, recent advances, and future directions. *Cell Death Differ*. 2023;30(8):1869–1885. DOI: 10.1038/s41418-023-01187-0.
19. Juhaszova M., Zorov D.B., Kim S.H., Pepe S., Fu Q., Fishbein K.W. et al. Glycogen synthase kinase-3 β mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J. Clin. Invest*. 2004;113(11):1535–1549. DOI: 10.1172/JCI19906.
20. Zhai P., Sciarretta S., Galeotti J., Volpe M., Sadoshima J. Differential roles of GSK-3 β during myocardial ischemia and ischemia/reperfusion. *Circ. Res*. 2011;109(5):502–511. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.249532.

Вклад авторов

Борщев Ю.Ю., Галагудза М.М. – идея концепция и дизайн исследования. Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., Буровенко И.Ю., Борщев В.Ю., Гордеев А.Д., Борщева О.В. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных. Борщев Ю.Ю., Буровенко И.Ю., Галагудза М.М. – написание и редактирование рукописи.

Информация об авторах

Борщев Юрий Юрьевич – канд. биол. наук, зав. НИО физиологической микроэндоэкологии, ИЭМ, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, niscon@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3096-9747>

Минасян Саркис Минасович – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, НИО микроциркуляции миокарда, Институт экспериментальной медицины, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, carkis@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6382-5286>

Буровенко Инесса Юрьевна – мл. науч. сотрудник, НИО физиологической микроэндоэкологии, Институт экспериментальной медицины, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, burovenko.inessa@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6637-3633>

Гордеев Алексей Дмитриевич – лаборант-исследователь, НИО артериальной гипертензии, Институт сердца и сосудов, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, gordeevalexei@gmail.com, 0000-0001-9916-9022

Борщев Виктор Юрьевич – студент, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, frapsodindva@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-6943-0159>

Борщева Ольга Викторовна – науч. сотрудник, НИО физиологической микроэндоэкологии, Институт экспериментальной медицины, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, violga27@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-6131-3085>

Галагудза Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор РАН, чл.-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, galagudza@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>

✉ **Борщев Юрий Юрьевич**, niscon@mail.ru

Поступила в редакцию 20.09.2025;
одобрена после рецензирования 15.10.2025;
принята к публикации 16.10.2025