

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

Л.Е. Панин, А.Р. Колпаков, Р.А. Князев, Н.И. Цирельников

*ФГБУ «НИИ биохимии» СО РАМН  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

На перфузируемом по Лангендорфу изолированном сокращающемся сердце крысы установлено кардиотоническое действие липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), проявляющееся в увеличении амплитуды и частоты сердечных сокращений без существенного роста потребления кислорода органом. Длительная (30 мин) перфузия с адреналином в режиме рециркуляции раствора приводила к снижению работоспособности сердца и увеличению потребления кислорода на условную единицу выполненной работы. При совместном введении с адреналином ЛПВП предотвращали его негативное действие на сердце. Широкий спектр свойств ЛПВП, обнаруженный в последние годы, позволяет предположить различные механизмы их кардиотонического эффекта и делает перспективным дальнейшее изучение как возможных эндогенных дигиталис-подобных соединений.

**Ключевые слова:** изолированное сердце, адреналин, дигиталис, липопротеины высокой плотности, кардиотоническое действие.

Важная роль сывороточных липопротеинов (ЛП) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний общепризнанна. Атерогенное действие липопротеинов очень низкой плотности и низкой плотности (ЛПОНП и ЛПНП соответственно), антиатерогенные эффекты липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) имеют сложную природу, затрагивают все слои сосудистой стенки, и именно на них направлено основное внимание кардиологов [1]. Однако уже сегодня накоплен большой материал, свидетельствующий о выраженном внесосудистом действии ЛП [2, 3].

В проведенных сотрудниками НИИ биохимии СО РАМН исследованиях обнаружен широкий спектр свойств, присущих ЛП и их белковым компонентам (апоЛП). В частности, показана важная роль ЛП в направленном транспорте стероидных гормонов [4], раскрыты механизмы участия ЛПВП в комплексе со стероидными

гормонами в усилении процессов регенерации (биосинтеза белка и ДНК) в различных тканях [5]. На изолированном сердце крысы установлены различные пути проникновения в миокард меченных коллоидным золотом ЛП через межклеточные щели эндотелиальной выстилки и в результате трансцитоза [6]. В последние годы опубликованы результаты исследований, показывающие защитное действие природных ЛПВП и синтетических апоА1-содержащих частиц при повреждении миокарда в результате ишемии/реперфузии изолированного сердца крысы [7–9].

В клиническом плане интересным является факт, что у больных стенокардией при нормальных коронароангиограммах низкое содержание ЛПВП является фактором риска развития левожелудочковой недостаточности [10]. Это позволяет предполагать непосредственное влияние ЛПВП на работающую сердечную мышцу.

Панин Лев Евгеньевич — академик РАМН, директор

Колпаков Аркадий Ростиславович — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии клетки, e-mail: kolpakov2@yandex.ru

Князев Роман Александрович — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов межклеточных взаимодействий

Цирельников Николай Иванович — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии

Целью настоящей работы стало изучение кардиотропных свойств ЛПВП на модели изолированного по Лангендорфу сердца крысы в сравнении с действием атерогенных липопротеинов крови (ЛПОНП и ЛПНП).

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на крысах-самцах Вистар массой 200–300 г. За час до опыта животным внутрибрюшинно вводили гепарин (500 ЕД на крысу). После декапитации сердце быстро извлекали и помещали в стаканчик с перфузионным раствором при  $t=0^{\circ}\text{C}$ . В аорту вводили канюлю, которую подсоединяли к перфузионной системе. В качестве перфузата использовался модифицированный буфер Кребса–Хензеляита [11], содержащий, мМ: NaCl – 118, KCl – 4,7, CaCl<sub>2</sub> – 3, MgSO<sub>4</sub> – 1,2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 1,2, NaHCO<sub>3</sub> – 25, ЭДТА-Na<sub>2</sub> – 0,5, глюкозу – 5 при насыщении карбогеном (95 % O<sub>2</sub> и 5 % CO<sub>2</sub>) и постоянном контроле pH (7,4); температура раствора – 37,5 °С. Отдельные эксперименты проведены в условиях гипоксии при замене карбогена в перфузионном растворе на воздух.

Перфузию проводили через коронарные сосуды под постоянным давлением 60 мм рт. ст. Предварительные эксперименты показали, что в созданной установке изолированное сердце может сокращаться в течение 2 ч и более, при этом амплитуда и частота сокращений достаточно стабильны. Объем перфузируемой жидкости в системе в режиме рециркуляции не превышает 30 мл, что многократно уменьшает расход реактивов и липопротеинов по сравнению с незамкнутой системой.

Для регистрации амплитуды и частоты сокращений к верхушке сердца цеплялся крючок из платиновой проволоки, который через систему блоков соединялся с устройством, преобразующим механические колебания в электрические сигналы. Запись показателей осуществлялась с использованием быстродействующего самописца Н3021-1. Объемная скорость коронарного потока определялась объемом оттекающей от сердца жидкости (мл/мин). Содержание кислорода в притекающем к сердцу и оттекающем от него растворе определяли полярографически с использованием электрода Кларка.

Для контроля pH поступающего к сердцу раствора использовался pH-метр ELWRO N5170.

Каждое выделенное сердце работало не менее 10 мин без рециркуляции перфузионного раствора до установления постоянных показателей амплитуды и частоты сокращений. Затем в перфузионный раствор вносили изучаемый

компонент, и сердце работало в режиме рециркуляции 30 мин.

Исходные (фоновые) показатели работы сердца отличались между собой, поэтому изменения в работе миокарда под влиянием изучаемых компонентов оценивались в процентах по отношению к исходным показателям.

Препаративное выделение липопротеинов из плазмы крови крыс осуществляли методом изоплотностного центрифугирования в растворе KBr [12]. Полученные ЛП диализовали при 4 °С в течение 24 ч против 0,15М раствора NaCl. Последний диализ проводили против раствора для перфузии, не содержащего глюкозу. В работе использованы реактивы марки «ЧДА» и «ХЧ», растворы готовились на дистиллированной воде.

Объемное содержание ЛП в плазме определялось методом малоуглового рентгеновского рассеяния [13]. Для проведения экспериментов перфузионные растворы готовились таким образом, что концентрации ЛП и апоЛП соответствовали их концентрациям в плазме.

Статистическую обработку результатов проводили стандартными методами с использованием  $t$ -критерия Стьюдента.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 10 и 30 мин эксперимента в режиме рециркуляции (табл. 1, 2) работоспособность сердца, перфузируемых обычным раствором, практически не изменялась.

Атерогенные липопротеины в первые 10 мин перфузии (см. табл. 1) не влияли на амплитуду (А) и несколько снижали частоту (Ч) сердечных сокращений, однако достоверных изменений работоспособности ( $P = A \times Ч$ ) по сравнению с контролем не отмечено. Напротив, ЛПВП в первые 10 мин увеличивали как амплитуду, так и частоту сокращений, значительно возрастал показатель работоспособности (см. рисунок).

Таблица 1

**Изменения работы изолированного сердца крысы через 10 мин перфузии в режиме рециркуляции (в % к исходным показателям),  $n = 5$**

Добавка	Амплитуда (А)	Частота (Ч)	Работоспособность (Р)
Контроль	114,3 ± 3,6	102,3 ± 2,3	117,1 ± 10,8
ЛПОНП	109,1 ± 13,2	87,9 ± 3,6*	94,5 ± 14,6
ЛПНП	107,3 ± 5,4	89,0 ± 12,5	95,2 ± 11,9
ЛПВП	144,8 ± 7,4*	142,0 ± 8,2*	225,3 ± 26,6*

\* $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

Изменения работы изолированного сердца крысы через 30 мин перфузии в режиме рециркуляции (в % к исходным показателям),  $n = 5$ 

Добавка	Амплитуда (А)	Частота (Ч)	Коронарный поток	Работоспособность (Р)
контроль	106,0 ± 4,2	93,8 ± 7,2	83,0 ± 6,2	95,0 ± 11,5
ЛПОНП	163,1 ± 20,2	103,5 ± 3,5	73,5 ± 1,5	168,0 ± 15,2
ЛПНП	76,3 ± 18,8	94,3 ± 10,5	65,3 ± 11,4*	68,9 ± 11,2
ЛПВП	162,3 ± 39,6*	185,0 ± 25,0*	97,3 ± 16,5	285,3 ± 57,2*

\* $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

В дальнейшем (30 мин) влияние ЛП атерогенных фракций на амплитуду сокращений было непостоянным: в экспериментах с ЛПОНП регистрировалось как увеличение, так и отсутствие эффекта, ЛПНП чаще снижали, но в отдельных опытах несколько увеличивали амплитуду. Частота сокращений не изменялась (см. табл. 2).

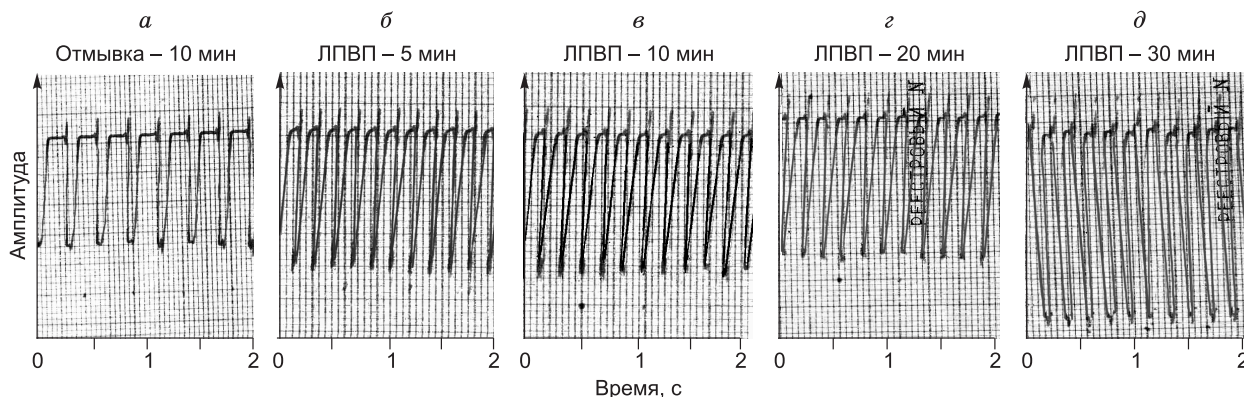
Кардиотоническое действие ЛПВП на работу изолированного сердца сохранялось в течение всего эксперимента (30 мин перфузии). Показатель работоспособности повышался почти в 3 раза, при этом объем протекающей через коронарные сосуды жидкости практически не менялся. Особенно стимулирующий эффект ЛПВП проявлялся при исходно небольшой амплитуде сокращений.

В следующей серии исследований проверено кардиотропное действие ЛПВП на фоне адреналина. Влияние катехоламинов (в частности, адреналина) на работу изолированного сердца хорошо изучено. Особенность выполнения данных экспериментов связана с рециркуляцией перфузионного раствора, что с учетом образования метаболитов адреналина и последующего прохождения их через миокард может существенно повлиять на работу сердца.

Через 15 мин перфузии адреналина показатель работоспособности сердца в 2,5 раза пре-

вышал исходный (в конце периода отмывки). Это происходило в значительной степени за счет увеличения частоты сердечных сокращений, что характерно для адреналина. Величина коронарного потока также возрастала, хотя и не так заметно. Если выполняемую условную работу сердца отнести к величине коронарного потока на данный момент времени, то видно, что это соотношение возрастает при перфузии адреналина.

К 30-й минуте перфузии гормона частота сокращений сердца продолжала оставаться высокой, но за счет отчетливо наблюдаемого повышения тонуса мышц уменьшалась диастола. Амплитуда сокращений уменьшалась до 60 % от исходной и, как следствие, снижалась общая работа. Снижался также и показатель работы/коронарный поток. Таким образом, установлено двуфазное действие адреналина на изолированное сердце при рециркуляции раствора. Если сравнить 30 мин перфузии адреналина с рециркуляцией обычного раствора Кребса–Хензелята, то хорошо видно, что одинаковые с контролем показатели общей работоспособности обеспечиваются на фоне адреналина высокой частотой сердечных сокращений, что не является рациональным с позиции энергетики миокарда. В отличие от действия одного адреналина,



Запись работы изолированного сердца крысы (пояснения в тексте)

Влияние адреналина (1 мг/л) и ЛПВП на работу изолированного сердца (показатели в % к исходным данным),  $n = 5$ 

Добавка	Длительность перфузии, мин	Частота (Ч)	Амплитуда (А)	Работа (Ч×А)	Коронарный поток	Работа/коронарный поток	Потребление кислорода
Адреналин	15	174,1 ± 18,3	124,4 ± 31,2	233,3* ± 47,7	123,5 ± 29,8	1,8* ± 0,39	139,9* ± 8,7
	30	164,0 ± 8,7	60,7* ± 26,7	95,7 ± 38,2	112,3 ± 27,7	0,8 ± 0,15	154,7* ± 16,3
Адреналин и ЛПВП	15	147,4 ± 33,9	230,2 ± 48,4	338,7* ± 52,7	103,2 ± 3,8	3,4* ± 0,21	125,3* ± 15,2
	30	148,8 ± 24,7	251,1 ± 16,1	367,3* ± 41,1	114,0 ± 4,4	3,2* ± 0,15	142,1* ± 23,1

\* $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

кооперативное действие гормона с ЛПВП не приводило к снижению работоспособности миокарда на протяжении всего срока наблюдения.

В ходе экспериментов с адреналином полярографически определялось содержание кислорода в притекающей и оттекающей от сердца жидкости. С учетом скорости коронарного потока это позволило судить об изменениях в потреблении кислорода сердцем.

Оказалось, что адреналин один и в сочетании с ЛПВП повышал поглощение  $O_2$  миокардом (табл. 3). Через 30 мин перфузии адреналина значительное увеличение потребления кислорода (154,7 %) происходило на фоне уменьшения амплитуды сокращений (60,7 %) и относительно невысокой работоспособности (95,7 %), увеличение потребления  $O_2$  при совместной перфузии адреналина с ЛПВП всегда сопровождалось более значительным повышением сократительной способности миокарда. Это говорит об увеличении на фоне ЛП производимой сердцем работы на условную единицу поглощенного миокардом кислорода, т.е. о повышении коэффициента полезного действия окислительных процессов.

Отдельная серия экспериментов проведена нами с моделированием гипоксии миокарда. Использование раствора, продуваемого воздухом, а не карбогеном, быстро приводило к угнетению работы сердца. Через 5 мин амплитуда сокращений составляла  $43,3 \pm 0,5$  % от исходной, частота сердечных сокращений —  $85,2 \pm 1,8$  %. К 10-й минуте искусственной гипоксии амплитуда падала почти до нуля, и замена гипоксического раствора на насыщенный кислородом не восстанавливала работу сердца. На фоне ЛПВП к 5-й минуте гипоксии амплитуда сокращений снижалась на  $21 \pm 3,4$  %, частота уменьшалась, как и в контроле, и составляла  $81,0 \pm 2,3$  %. Через 10 минут перфузии ЛПВП амплитуда составляла 60 %, частота сокращений — 55,8 % от исходных показателей. Переход на раствор с кислородом восстанавливал работу сердца. Таким образом, проведенные эксперименты позволяют говорить

о протективном действии нативных ЛПВП на сердце в условиях гипоксии.

Суммарный белковый компонент ЛПВП, в основном содержащий апоА1, вызывал быстрое (в течение 6–8 мин) угнетение работы изолированного сердца вплоть до его полной остановки. Эффект уменьшался при снижении концентрации апоЛПВП в перфузионном растворе. Отмывка от апопротеина восстанавливала работу сердца. Однако хроматографически чистый апоА1 оказывал стимулирующее влияние на работу сердца.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе давно обсуждается вопрос о существовании в организме эндогенных субстратов, обладающих кардиотоническим гликозидоподобным действием. В отличие от катехоламинов, они повышают КПД миокарда, усиливая сократительную способность без значительного увеличения расхода энергии [14].

На роль эндогенных кардиотоников претендуют простые соединения (аммиак [15], сероводород [16], а также опиоиды [17], стероиды [18], полипептиды [19], ингибиторы NO-синтазы [20] и др. [21, 22].

Механизм обнаруженного кардиотонического действия ЛПВП пока не ясен. Так как увеличение частоты и амплитуды сокращений изолированного сердца проявляется сразу после начала перфузии (см. рисунок, б), можно исключить реализацию их эффекта через способность апоА1 активировать синтез сократительных белков в клетке [5].

Возможно, влияние ЛП опосредовано через эндотелий коронарных сосудов. Известно, что эндотелиальные клетки коронарных сосудов могут продуцировать факторы, изменяющие сократительную способность миокарда [23]. В пользу этого говорит установленный нами факт захвата меченных коллоидным золотом ЛПВП эндотелием капилляров изолированного сердца [24].

Защитное действие ЛПВП при ишемии/реперфузии предположительно связывают с уменьшением выброса ТНФ- $\alpha$  из тучных клеток и увеличением высвобождения простагландинов [7], а также с ингибированием матриксных металлопротеаз 2-го типа (ММР 2) [25]. Эти же авторы, проведя исследования с синтетическими ЛПВП, содержащими апоА1-подобные пептиды, не обнаружили полного сходства между эффектами синтетических и нативных ЛПВП. Они высказали предположение, что в структуре последних содержатся и другие компоненты, которые и определяют кардиоактивность ЛП [26].

Установлено, что ЛПВП способны связывать и транспортировать различные биологически активные соединения, в том числе кортикостероиды [27]. В наших исследованиях (данные не приводятся) кортикостерон не влиял на работу изолированного сердца, при совместном его введении с ЛПВП сохранялось стимулирующее действие ЛП за счет увеличения амплитуды сокращений. В то же время тетрагидрокортизол, высокая биологическая активность которого установлена сотрудниками НИИ биохимии СО РАМН, вместе с апоА1 усиливал работу сердца. Примечательно, что в химической структуре тетрагидрокортизола и стероидов, «претендующих на роль эндогенных дигиталисподобных факторов» [18], много общего.

В качестве момента, заслуживающего особое внимание, необходимо назвать установленную способность ЛПВП активировать гликолиз в миокарде [28] и повышать поглощение глюкозы скелетными мышцами [29].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интересно, что старые врачи сравнивали действие адреналина и других кардиостимуляторов, увеличивающих энергозатраты сердца на единицу выполненной работы, с «кнутом для лошади», действие дигиталиса, повышающего КПД миокарда, — с «овсом» [30]. Понимание механизма обнаруженного нами на изолированном сердце кардиотонического действия ЛПВП позволит отнести их к последней группе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Климов А.Н., Никульчева Н.Г.** Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Руководство для врачей. СПб., Питер, 1999. 505 с.
2. **Panin L.E., Maksimov V.F., Usynin I.F., Korostyshevskaya I.M.** Activation of nuclear DNA expression in hepatocytes by glucocorticoids and high density lipoproteins // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2002. Vol. 81. P. 69–76.
3. **Gomasarshi M., Calabresi L., Rossoni G. et al.** Anti-inflammatory and cardioprotective activities of synthetic high-density lipoprotein containing apolipoprotein A-I mimetic peptides // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008. Vol. 324, N 2. P. 776–783.
4. **Панин Л.Е.** Биохимические механизмы стресса / Новосибирск: Наука, 1983. 234 с.
5. **Panin L.E., Maksimov V.F., Usynin I.F., Korostyshevskaya I.M.** Activation of DNA expression in hepatocytes by glucocorticoids and high density lipoproteins // *J. Steroid Biochem Mol. Biol.* 2002. Vol. 81. P. 69–76.
6. **Панин Л.Е., Максимов В.Ф., Колпаков А.Р., Коростышевская И.М.** Влияние адреналина и кортикостерона на захват и распределение атерогенных и антиатерогенных липопротеинов в миокарде // *Пробл. эндокринологии.* 2004. Т. 50, № 5. С. 45–48.
7. **Calabresi L., Rossoni G., Gomasarshi M. et al.** High-density lipoproteins protect isolated rat hearts from ischemia-reperfusion injury by reducing cardiac tumor necrosis factor-alpha content and enhancing prostaglandin release // *Circ. Res.* 2003. Vol. 92, N 3. P. 330–337.
8. **Rossoni G., Gomasarshi M., Berti F. et al.** Synthetic high-density lipoproteins exert cardioprotective effects in myocardial ischemia/reperfusion injury // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004. Vol. 308, N 1. P. 79–84.
9. **Gomasarshi M., Calabresi L., Rossoni G. et al.** Anti-inflammatory and cardioprotective activities of synthetic high-density lipoprotein containing apolipoprotein A-I mimetic peptides // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008. Vol. 324, N 2. P. 776–783.
10. **Wang T.D., Lee C.M., Wu C.C. et al.** The effects of dyslipidemia on left ventricular systolic function in patients with stable angina pectoris // *Atherosclerosis.* 1999. Vol. 146. P. 117–124.
11. **Алюхин Ю.С.** Энергетика сердца и температурная адаптация организма // *Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова.* 1975. Т. 16, № 5. С. 749–757.
12. **Havel R.J., Eder H.H., Bragdan J.N.** The distribution and composition of centrifugally separated lipoproteins in human serum // *J. Clin. Invest.* 1955. Vol. 34, N 7. P. 1345–1353.
13. **Тузилов Ф.В., Рагино Ю.И., Никитин Ю.П. и др.** Определение фракционного и субфракционного состава липопротеинов крови методом малоуглового рентгеновского рассеяния (сравнение с биохимическим методом) // *Вопр. мед. химии.* 2002. Т. 48, № 1. С. 84–93.
14. **Zannad F., Graham C.W., Aronson J.K.** The effects of digoxin and dopamine on the oxygen consumption, lactate production and haemodynamic performance of an isolated, perfused, working guinea-pig heart // *Eur. J. Pharmacol.* 1982. Vol. 81, N 2. P. 263–271.
15. **Zhang Q., Meng Z.** The inotropic effects of ammonia on isolated perfused rat hearts and the mechanisms involved // *J. Exp. Biol.* 2011. Vol. 214, Pt 23. P. 4048–4054.
16. **Bian J.S., Yong Q.C., Pan T.T. et al.** Role of hydrogen sulfide in the cardioprotection caused by ischemic preconditioning in the rat heart and cardiac myocytes // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006. Vol. 316, N 2. P. 670–678.

17. Huang M.H., Wang H.Q., Roeske W.R. et al. Mediating delta-opioid-initiated heart protection via the beta2-adrenergic receptor: role of the intrinsic cardiac adrenergic cell // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007. Vol. 293, N 1. P. 376–384.
18. Sakakibara M., Ogawa Uchida A. Syntheses of (14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )- and (14 $\beta$ ,15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ )-1,3,5(10)-estratriene-2,3,14,15,16,17-hexaols, possible candidates for the Inagami–Tamura endogenous-like factor, and their activity // *Biosci. Biotech. Biochem.* 1996. Vol. 60, N 3. P. 405–410.
19. Szokodi I., Kinnunen P., Tavi P. et al. Evidence for cAMP-independent mechanisms mediating the effects of adrenomedullin, a new inotropic peptide // *Circulation.* 1998. Vol. 97. P. 1062–1070
20. Webb A., Bond R., McLean P. et al. Reduction of nitrite to nitric oxide during ischemia protects against myocardial ischemia-reperfusion damage // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101, N 37. P. 13683–13688.
21. Penna C., Alloatti G., Cappello S. et al. Platelet-activating factor induces cardioprotection in isolated rat heart akin to ischemic preconditioning: role of phosphoinositide 3-kinase and protein kinase C activation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005. Vol. 288, N 5. P. 2512–2520.
22. Szokodi I., Tavi P., Fuldes G. et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility // *Circ. Res.* 2002. Vol. 91, N 5. P. 434–440.
23. Ramacotti C., Sharkey A., McClellan G., Winegardt S. Endothelial cells regulate cardiac contractility (endothelium/endothelial factors/cardiac energetics/cardiac autoregulation) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992. Vol. 89. P. 4033–4036.
24. Панин Л.Е., Максимов В.Ф., Коростышевская И.М., Колпаков А.Р. Проникновение липопротеинов и аполипопротеинов очень низкой плотности в миокард и изменения его структуры при перфузии сердца крыс *in vitro* // *Вестн. АМН.* 2004. № 7. С. 254–259.
25. Bellosta S., Gomaschi M., Canavesi M. et al. Inhibition of MMP-2 activation and release as a novel mechanism for HDL-induced cardioprotection // *FEBS Lett.* 2006. Vol. 580, N 25. P. 5974–5978.
26. Gomaschi M., Calabresi L., Rossoni G. et al. Anti-inflammatory and cardioprotective activities of synthetic high-density lipoprotein containing apolipoprotein A-I mimetic peptides // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008. Vol. 324, N 2. P. 776–783.
27. Панин Л.Е., Гимаутдинова О.И., Поляков Л.М., Наякшина Т.Н. Особенности взаимодействия кортизола, тетрагидрокортизола и их комплексов с аполипопротеином АI с эукариотической ДНК // *Молекуляр. биология.* 1998. Т. 32, № 3. С. 447–451.
28. Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации. Л.: Медицина, 1978. 192 с.
29. Mineo Ch., Shaul P.W. Novel biological functions of high-density lipoprotein cholesterol // *Circ. Res.* 2012. Vol. 111. P. 1079–1090.
30. Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. М.: Медицина, 1963. 492 с.

## CARDIOTONIC PROPERTIES OF HIGH DENSITY LIPOPROTEINS

L.E. Panin, A.R. Kolpakov, R.A. Knyazev, N.I. Tsirelnikov

The ability of rat plasma high density lipoproteins (HDLs) to increase the frequency and amplitude of isolated rat heart contraction without considerable increase of oxygen consumption was revealed in Langendorf model. 30 min perfusion of solution with adrenalin in the regime of recirculation diminished the contractility of myocardium and increased heart oxygen consumption. The addition of HDLs in the perfusion solution protected the heart from the negative adrenalin action. The established inotropic effects of HDLs may have various mechanisms and make high density lipoproteins possible candidates for the endogenous digitalis-like compounds.

**Keywords:** isolated rat heart, high density lipoproteins, adrenalin, cardiostimulatory action, digitalis.

Статья поступила 22 марта 2013 г.