

Роль диgidрохверцетина в молекулярных механизмах защиты миокарда при пылевой патологии

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», ул. Кутузова, 23, Новокузнецк, Россия, 654041;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Ломоносовский пр-т, 27/1, Москва, Россия, 119991

Введение. Пылевая патология легких у шахтеров часто сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и атеросклероз. В связи с этим поиск способов профилактики развития сочетанной патологии при пылевых воздействиях на организм является актуальной проблемой в медицине труда.

Цель исследования — в эксперименте изучить влияние комплексного препарата с диgidрохверцетином на уровень защитных белков и морфоструктуру миокарда в динамике развития пылевой патологии при вдыхании угольно-породной пыли.

Материалы и методы. Исследование проведено на белых лабораторных крысах-самцах массой 200–250 г. Животные были разделены на две группы: крысы, вдыхавшие угольно-породную пыль в затравочной пылевой камере ежедневно по 4 часа в течение 1, 3, 6, 9 и 12 недель; крысы, получавшие ежедневно комплексный препарат с диgidрохверцетином. В крови методом иммуноферментного анализа определялась концентрация провоспалительного цитокина IL-6 и кардиомаркеров: мозгового натрийуретического пептида В-типа, сосудистого эндотелиального фактора роста, фракталкина. В цитозольной фракции ткани сердца определялся уровень экспрессии фактора транскрипции, индуцируемого гипоксией HIF-1 α , индуцибельных форм белков — HSP72 и гем-оксигеназы-1.

Результаты. Длительное пылевое воздействие на ранних сроках (1–3 недели) повышало экспрессию фактора транскрипции HIF-1 α и стресс-индуцибельных белков — HSP72 и HO α -1 — в миокарде. Увеличение сроков пылевого воздействия больше 6 недель сопровождалось снижением уровня транскрипционного фактора HIF-1 α до контрольных значений, но сохранением интенсивного синтеза HSP72 и HO α -1. Кроме того, в динамике длительного пылевого воздействия на организм изменялся уровень кардиомаркеров в сыворотке крови: 1) повышался сосудистый эндотелиальный фактор; 2) снижался фракталкин и IL-6 на ранних сроках, а также мозговой натрийуретический пептид типа В — весь период исследования. К 12 неделе пылевого воздействия в ткани миокарда выявлены: дистрофические изменения белкового характера, признаки апоптоза, атрофия части волокон и развитие диффузного кардиосклероза.

Ежедневное введение комплексного препарата с диgidрохверцетином лабораторным животным с длительным воздействием угольно-породной пыли в течение 12 недель приводило к восстановлению уровня защитных кардиомаркеров до контрольных значений и снижению выраженности морфологических изменений в ткани сердца.

Выводы. Назначение комплексного препарата с диgidрохверцетином при длительном пылевом воздействии на организм оказывает кардиопротекторный эффект, что подтверждается достижением контрольных уровней факторов клеточной пролиферации (мозговой натрийуретический пептид типа В), ангиогенеза (сосудистый эндотелиальный фактор), провоспалительного (IL-6) и противовоспалительного ответа (CX3CL1), а также снижением выраженности дистрофических изменений мышечных волокон миокарда и почти полным исчезновением лимфоцитарной инфильтрации в сосудах сердца.

Ключевые слова: пылевая патология легких; угольно-породная пыль; миокард; HIF-1 α ; белки семейства HSP; кардиомаркеры

Для цитирования: Жукова А.Г., Казницкая А.С., Жданова Н.Н., Горохова Л.Г., Михайлова Н.Н., Сазонтова Т.Г. Роль диgidрохверцетина в молекулярных механизмах защиты миокарда при пылевой патологии. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60 (3). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-3-178-183>

Для корреспонденции: Жукова Анна Геннадьевна, зав. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», д-р биол. наук. E-mail: nyura_g@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anna G. Zhukova¹, Anastasiya S. Kazitskaya¹, Natalya N. Zhdanova¹, Larisa G. Gorokhova¹, Nadezhda N. Mikhailova¹, Tatyana G. Sazontova²

The role of dihydroquercetin in the molecular mechanisms of myocardial protection in dust-induced pathology

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, 23, Kutuzova Str., Novokuznetsk, Russia, 654041;

²Faculty of Fundamental Medicine of Lomonosov Moscow State University, 27, Building 1, Lomonosovskiy Ave., Moscow, Russia, 119991

Introduction. Dust-induced lung pathology in miners is often combined with cardiovascular diseases such as coronary heart disease, hypertension, and atherosclerosis. In this regard, the search for ways to prevent the development of combined pathology with dust effects on the body is an urgent problem in occupational health.

The aim of the study was to explore the effect of a complex preparation with dihydroquercetin on the level of protective proteins and myocardial morphostructure in the dynamics of dust-induced pathology development when inhaling coal-rock dust.

Materials and methods. The study was conducted on white laboratory male rats weighing 200–250 g. The animals were divided into two groups: rats that inhaled coal-rock dust in the priming dust chamber daily for 4 hours for 1, 3, 6, 9 and 12 weeks; rats that received a daily complex drug with dihydroquercetin. The concentration of IL-6 proinflammatory cytokine and cardiomarkers (B-type brain natriuretic peptide, vascular endothelial growth factor, and fractalkin) was determined in the blood by enzyme immunoassay. In the cytosolic fraction of heart tissue, the level of expression of the hypoxia-induced transcription factor HIF — 1 α , the inducible forms of proteins HSP72 and heme-oxygenase-1 was determined.

Results. Prolonged dust exposure in the early stages (1–3 weeks) increased the expression of HIF-1 α transcription factor and stress-inducible proteins — HSP72 and HOx-1 — in the myocardium. An increase in the dust exposure period of more than 6 weeks was accompanied by a decrease in the level of the HIF-1 α transcription factor to control values, but the intensive synthesis of HSP72 and HOx-1 was maintained. In addition, the dynamics of long-term dust exposure to the body changed the level of cardiomarkers in the blood serum: 1) increased vascular endothelial factor; 2) fractalkin and IL-6 decreased in the early stages, as well as brain natriuretic peptide type B — the entire period of the study. By week 12 of dust exposure in the myocardial tissue it was revealed: dystrophic changes of a protein nature, signs of apoptosis, atrophy of some fibers and the development of diffuse cardiosclerosis.

Daily administration of a complex drug with dihydroquercetin to laboratory animals with prolonged exposure to coal-rock dust for 12 weeks led to the restoration of the level of protective cardiomarkers to control values and reduced the severity of morphological changes in the heart tissue.

Conclusions. The administration of a complex drug with dihydroquercetin during prolonged dust exposure on the body has a cardioprotective effect, which is confirmed by the achievement of control levels of cell proliferation factors (B- type brain natriuretic peptide), angiogenesis (vascular endothelial factor), proinflammatory (IL-6) and anti-inflammatory response (CX3CL1), as well as a decrease in the severity of dystrophic changes in myocardial muscle fibers and almost complete disappearance of lymphocytic infiltration in heart vessels.

Keywords: lung dust pathology; coal-rock dust; myocardium; HIF-1 α ; HSP family proteins; cardiomarkers

For citation: Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Zhdanova N.N., Gorokhova L.G., Mikhailova N.N., Sazontova T.G. The role of dihydroquercetin in the molecular mechanisms of myocardial protection in dust-induced pathology. *Med. truda i prom. ecol.* 2020; 60 (3). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-3-178-183>

For correspondence: Anna G. Zhukova, Head of laboratory of molecular-genetic and experimental studies of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Dr. of Sci. (Biol.). E-mail: nyura_g@mail.ru

ORCIDs: Zhukova A.G. 0000-0002-4797-7842, Kazitskaya A.S. 0000-0001-8292-4810, Gorokhova L.G. 0000-0002-0545-631X, Mikhailova N.N. 0000-0002-1127-6980

Funding. The study had no funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Введение. В угольной промышленности уровень профессиональной патологии является наиболее высоким, что связано с действием на организм шахтеров комплекса негативных факторов. Наряду с этим у шахтеров выявляют общесоматические заболевания, в том числе болезни системы кровообращения [1,2]. Поэтому поиск способов профилактики развития сочетанной патологии при пылевых воздействиях на организм является актуальной проблемой в медицине труда.

Одним из механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний при пылевой патологии легких является гипоксия, которая может служить как регулирующим, так и повреждающим фактором [3]. Ключевую роль в этих процессах играет специфический транскрипционный фактор, индуцируемый гипоксией, — HIF-1 α . Накопление HIF-1 α в клетках при гипоксии активирует более 180 генов, включая гены регуляции эритропоэза, ангиогенеза, противовоспалительного ответа, клеточной пролиферации [4–6]. Среди белков, синтезируемых при гипоксии, особое внимание исследователей привлекает мозговой натрийуретический пептид В-типа (*brain natriuretic peptide* — BNP), продуцируемый клетками миокарда [7,8], сосудистый эндотелиальный фактор роста (*vascular endothelial growth factor* — VEGF) [9,10], а также хемокин CX3CL1 (фракталин — FKN), отвечающий за миграцию, адгезию и пролиферацию различных клеток [11]. В последние годы эти белковые факторы рассматриваются как маркеры развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако роль изменения уровня BNP, VEGF и FKN в развитии сердечно-сосудистой

недостаточности при хроническом пылевом воздействии на организм практически не изучена.

Одним из наиболее эффективных путей ограничения развития сердечно-сосудистых повреждений при гипоксии является использование различных адаптационных тренировок [12] и препаратов с антигипоксическим действием, фармакологической мишенью которых выступают транскрипционный фактор HIF-1 α и HIF-зависимые гены [13,14]. В последние годы широкое распространение получили препараты, содержащие растительные биофлавоноиды, в частности дигидрокверцетин (ДГК). Показано, что ДГК обладает широким спектром фармакологических эффектов, среди которых наибольший интерес представляет его антигипоксическое, ангиопротекторное, противовоспалительное и органопротекторное действие [14–16].

Цель исследования — в эксперименте изучить влияние комплексного препарата с дигидрокверцетином на уровень защитных белков и морфоструктуру миокарда в динамике развития пылевой патологии при вдыхании угольно-породной пыли (УПП).

Материалы и методы. Работа проведена на белых лабораторных крысах-самцах массой 200–250 г. Животные (150) были разделены на 2 группы: крысы, вдыхавшие УПП в затравочной пылевой камере ежедневно по 4 часа в течение 1, 3, 6, 9 и 12 недель (средняя концентрация — 50 мг/м³, размер пылевых частиц — 5 микрон и меньше) [17]; крысы, получавшие ежедневно комплексный препарат с ДГК, содержащий в одной капсуле дигидрокверцетина 90

мг, янтарной кислоты 15 мг и аскорбиновой кислоты 10 мг, непосредственно перед пылевым воздействием в дозе 3 мг/кг массы в 1% крахмальном геле в течение 1, 3, 6, 9 и 12 недель [18]. Содержание, кормление и выведение животных из эксперимента проводили в соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (№ 199н от 01.04.2016 г.), а также Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных (Guide for the care and use of animals, 1996). На проведение исследования было получено разрешение биоэтического комитета НИИ КПППЗ (протокол № 2 от 25 октября 2018 г.).

Забор крови на биохимический анализ и ткани миокарда для гистологических исследований производился на 1, 3, 6, 9 и 12 неделях эксперимента. В крови методом иммуноферментного анализа определялось количественное содержание провоспалительного цитокина IL-6 («Вектор Бест», Новосибирск) и кардиомаркеров: мозгового натрийуретического пептида В-типа (Cusabio, CSB-E07972г), сосудистого эндотелиального фактора роста (RnD Systems, RRV00), хемокина CX3CL1 (фракталкин) (BCM Diagnostics).

Уровень защитных белков — фактора транскрипции, индуцируемого гипоксией HIF-1 α , индуцибельных форм белков — HSP72 и гем-оксигеназы-1 (HO α -1) — опре-

делялся в цитозольной фракции ткани сердца методом Western-блот с использованием первых специфических моноклональных антител (Stressgen) и вторых антител с пероксидазной меткой (Jackson Immuno Research). Детекция проводилась по хемилюминесценции с использованием реактивов ECL (Amersham) на рентгенографическую пленку (Kodak).

Проведено гистологическое исследование ткани миокарда, включая сосуды сердца. В качестве фиксатора использовался 12% раствор формалина. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивались гематоксилин-эозином и пикрофуксином по методу Ван Гизона. Морфологическое изучение гистологических препаратов проводилось с помощью микроскопа Olympus CX31 RBSF, с передачей цифрового изображения на монитор и обработкой в программе Bio Vision 4.0.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0. Для выявления соответствия данных нормальному распределению использовались эксцесс и асимметрия. Результаты представлены в виде медианы (Me). Для сравнения независимых выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения зависимых выборок использовали Wilcoxon Matched Pairs Test. Различия между выборками считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Таблица 1 / Table 1

Влияние угольно-породной пыли на уровень внутриклеточных защитных белков в миокарде крыс, ODE
Influence of coal-rock dust on the level of intracellular protective proteins in the rat myocardium, ODE

Группа	HIF-1 α	Индукцибельные белки	
		HSP72	HO α -1
Контроль	0,88	2,8	2,1
1 неделя	1,8	2,5	5,5
3 недели	1,8	8,6	4,2
6 недель	0,84	7,9	4,0

Примечание: ODE — относительные денситометрические единицы.

Note: ODE — relative densitometric units.

Таблица 2 / Table 2

Влияние комплексного препарата с дигидрокверцетином на уровень кардиомаркеров в сыворотке экспериментальных крыс при длительном вдыхании угольно-породной пыли
Effect of a complex drug with dihydroquercetin on the level of cardiomarkers in the serum of experimental rats during prolonged inhalation of coal-rock dust

Показатель	Группа крыс	1 неделя	3 недели	6 недель	9 недель	12 недель
BNP, pg/ml	Контроль	156,1	173,3	125,5	184,5	207,1
	УПП	110,3*	131,5*	105,2	95,8*	79,0*
	УПП+ ДГК	185,4 Δ	208,5 Δ	122,9 Δ	277,1 Δ	111,0 Δ
VEGF, ng/ml	Контроль	19,2	17,1	20,4	22,3	19,1
	УПП	30,5*	20,8*	13,9*	15,8*	21,3
	УПП+ ДГК	17,3 Δ	16,9 Δ	19,2 Δ	21,7 Δ	17,7
CX3CL1, ng/ml	Контроль	0,46	0,32	0,42	0,37	0,33
	УПП	0,30*	0,25	0,24*	0,44*	0,47*
	УПП+ДГК	0,38 Δ	0,33	0,35 Δ	0,28 Δ	0,26 Δ
IL-6, pg/ml	Контроль	5,6	5,2	5,2	5,6	5,6
	УПП	3,2*	2,7*	2,9*	3,9	9,2*
	УПП+ДГК	5,8 Δ	6,0 Δ	4,9 Δ	4,8	4,1 Δ

Примечания: * — достоверность отличий ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем (U-критерий Манна-Уитни); Δ — достоверность отличий ($p \leq 0,05$) по сравнению с группой крыс, вдыхавших угольно-породную пыль (Wilcoxon Matched Pairs Test); данные представлены в виде медианы.

Notes: * — confidence of differences ($p \leq 0,05$) compared to the control (U-criterion of Mann-Whitney test); Δ — confidence of differences ($p \leq 0,05$) compared to the group of rats that inhaled coal-rock dust (Wilcoxon Matched Pairs Test); data are presented as a median.

Результаты и обсуждение. Длительное пылевое воздействие на организм изменяло уровень внутриклеточных защитных белков в миокарде крыс (табл. 1). Так, на ранних сроках пылевого воздействия (1–3 недели) в 2 раза повышался уровень фактора транскрипции HIF-1 α . Повышение уровня HIF-1 α сопровождалось значительной экспрессией индуцибельных форм белков — HSP72 и HO α -1. Так, уровень HSP72 на 3-й неделе пылевого воздействия превышал контрольные значения в 3 раза, а HO α -1 — на 1-й и 3-й неделях в 2,6 и 2 раза соответственно. Высокий уровень этих белков отражает степень гипоксии и адаптационные изменения в сердце, поскольку HO α -1 защищает кардиомиоциты от свободнорадикального окисления [19], а HSP72 выполняет восстановительную функцию, обеспечивая правильный фолдинг вновь синтезируемых белков и ренатурацию поврежденных [20]. Эти результаты согласуются с данными морфологических исследований — активация защитных белков предупреждала значительные структурно-функциональные нарушения в миокарде.

Увеличение сроков пылевого воздействия до 6 недель приводило к снижению уровня транскрипционного фактора HIF-1 α до контрольных значений. Однако уровень HSP72 и HO α -1 в сердце оставался высоким, свидетельствуя о значительной активации свободнорадикальных процессов в кардиомиоцитах под действием длительного пылевого воздействия [19].

Кроме того, длительное действие УПП на организм приводило к изменению уровня различных кардиомаркеров в крови экспериментальных крыс. Так, из таблицы 2 видно, что с 1 недели пылевого воздействия в сыворотке крови снижался уровень BNP, достигая минимальных значений к 12 неделе затравки УПП — почти в 3 раза ниже по сравнению с контрольными значениями, что согласуется с результатами других авторов, полученными на модели хронической гипоксии [7,8,21]. В норме BNP синтезируется в сердце, обладает натрийуретическим, вазодилатирующим действием и оказывает антифибротический и цитопротекторный эффекты в миокарде [8]. Выявлено, что низкий уровень BNP определяет повышенную склонность к развитию артериальной гипертензии и гипертрофии кардиомиоцитов [8,21]. В экспериментах резкое снижение уровня BNP на 9 и 12 неделях пылевого воздействия было ассоциировано с формированием в миокарде выраженных дистрофических, атрофических и фибропластических изменений, что обусловлено нарушением секреторной функции предсердных кардиомиоцитов экспериментальных крыс [8,21]. Кроме того, низкие концентрации BNP способствовали развитию эндотелиальной дисфункции сосудов не только сердца, но и сосудов легких, печени, почек и головного мозга [2,22].

Длительное пылевое воздействие на организм приводило к изменению уровня VEGF (табл. 2). Видно, что на ранних сроках действия УПП (1–3 недели) уровень VEGF в 1,2–1,6 раза превышал контрольные значения. Важно, что изменение уровня этого фактора роста при гипоксических состояниях регулируется HIF-1 α [4,6]. При гипоксии увеличение уровня VEGF способствует восстановлению нормального кровоснабжения ткани за счет активации роста сосудов и пролиферации эндотелиальных клеток [9]. Увеличение сроков вдыхания УПП до 6 и 9 недель приводило к снижению уровня VEGF почти в 1,5 раза от контроля, что свидетельствовало о недостаточности функции эндотелия. Одновременно с этим происходило нарушение микроциркуляции в миокарде в результате утолщения стенок сосудов артериального типа, гипертрофии клеток гладкомышечно-

го типа и развития эндотелиальной дисфункции. К 12 неделе пылевого воздействия уровень VEGF повышался до контрольных значений. Однако к этому сроку эксперимента имеющиеся изменения в сосудах сердца усиливались, а в ткани миокарда были выявлены выраженные морфологические нарушения — белковая дистрофия, признаки апоптоза, атрофия части волокон и развитие мелкосетчатого диффузного кардиосклероза.

Важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний играет воспалительный процесс, характеризующийся увеличением проницаемости сосудов и миграцией через них клеток иммунной системы. При этом одним из маркеров активности воспалительного процесса рассматривается хемокин — CX3CL1, фракталкин [11]. Фракталкин существует в двух формах — мембраносвязанной и растворимой. В первом случае он экспрессирован на мембране эндотелиальных и эпителиальных клеток и служит в качестве молекулы адгезии. В растворимой форме фракталкин проявляет хемоаттрактантную активность для моноцитов и Т-лимфоцитов. Показано, что при хронических воспалительных заболеваниях активация CX3CL1 и его рецептора CX3CR1 играет негативную роль, а при патологических состояниях, связанных с иммунной недостаточностью, — положительную. Кроме того, высокие уровни фракталкина вовлечены в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний за счет усиления проницаемости сосудистой стенки для лейкоцитов и поражения коронарных сосудов [23]. Из таблицы 2 видно, что уровень CX3CL1 был снижен в 1,5 раза на 1 неделе пылевого воздействия, на 3 неделе восстанавливался до контрольных значений и вновь снижался в 1,7 раза на 6 неделе эксперимента. Ранее было показано, что уровень CX3CL1 зависит от активации провоспалительными цитокинами, в частности IL-6 [23]. В экспериментах было выявлено значительное снижение концентрации IL-6 в сыворотке крови крыс в динамике пылевого воздействия — почти в 2 раза от контроля с 1 по 6 неделю (табл. 2). Увеличение сроков пылевого воздействия до 12 недель приводило к активации синтеза CX3CL1 — уровень этого хемокина превышал контрольные значения в 1,4 раза. Такое повышение CX3CL1 в сыворотке крови крыс происходило на фоне увеличения концентрации IL-6 в 1,6 раза от контроля. Активация воспалительного процесса на поздних сроках пылевого воздействия приводила к существенным морфологическим изменениям в сердце и сосудах. К 12 неделе эксперимента были выявлены: диффузное разрастание соединительной ткани, дистрофия кардиомиоцитов различной степени выраженности, в межмышечных пространствах увеличение количества иммунокомпетентных клеток, утолщение стенок артериол за счет инфильтрации лимфоцитами, развития склероза.

Ежедневное введение комплексного препарата с ДГК в течение 12 недель крысам с длительным воздействием УПП приводило к снижению выраженности выявленных нарушений как на молекулярном, так и на морфологическом уровнях. Из таблицы 2 видно, что до контрольных значений восстанавливался уровень BNP, VEGF, CX3CL1 и IL-6 на всех сроках исследования. При этом защитное действие ДГК в большей степени проявлялось в отношении таких кардиомаркеров, как BNP и CX3CL1, уровни которых были значительно изменены при длительном пылевом воздействии. Полученные результаты свидетельствуют об эндогенной регуляторной функции ДГК [24].

Длительное введение комплексного препарата с ДГК приводило к снижению выраженности дистрофических

изменений мышечных волокон миокарда и почти полностью исчезновению лимфоцитарной инфильтрации сосудов сердца. Такой защитный эффект связан со способностью ДГК, входящего в состав препарата, проявлять антипролиферативные и антиоксидантные свойства, а также ангиопротекторное и противовоспалительное действие [15,16].

Возможно, что молекулярные механизмы защитного действия ДГК проявляются на геномном уровне. Показано, что биофлавоноиды способны регулировать транскрипционную активность HIF-1 α путем ингибирования его протеасомной деградации, в результате чего происходит стабилизация и транслокация в ядро этого фактора транскрипции. Кроме того, флавоноиды способны напрямую связываться с гипоксия-чувствительным элементом HIF-зависимых генов [14], в частности BNP и VEGF, продукты которых могут ограничивать гипоксические повреждения [8,9].

Таким образом, комплексный препарат с ДГК оказывает кардиопротекторное действие при длительном пылевом воздействии на организм.

Выводы:

1. Длительное пылевое воздействие оказывает повреждающий эффект на сердечно-сосудистую систему, проявляющийся нарушением синтеза BNP, VEGF и CX3CL1, а также развитием дисфункции эндотелия и микроциркуляторных расстройств.

2. Комплексный препарат с ДГК при длительном воздействии УПП на организм проявляет кардиопротекторный эффект, подтверждающийся нормализацией уровня факторов клеточной пролиферации (BNP), ангиогенеза (VEGF) и иммунного ответа (IL-6, CX3CL1), а также снижением выраженности дистрофических изменений мышечных волокон миокарда и почти полным исчезновением лимфоцитарной инфильтрации в сосудах сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Панев Н.И., Коротенко О.Ю., Филимонов С.Н., Бурдейн А.В., Амбросова М.О. Структурно-функциональные изменения миокарда в покое и после нагрузочной пробы у больных пылевым бронхитом в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. *Мед. труда и пром. экол.* 2009; (11): 43–8.
2. Бондарев О.И., Бугаева М.С. Системное морфологическое ремоделирование сосудов сердца и легких при пневмокониозе. *Акад. ж. Зап. Сиб.* 2017; 13(2): 31–3.
3. Лукьянова А.Д. Сигнальная функция митохондрий при гипоксии и адаптации. *Патогенез.* 2008; 6(3): 4–12.
4. Semenza G.L. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level. *Physiology (Bethesda).* 2004; 19: 176–82. DOI:10.1152/physiol.00001.2004.
5. Prabhakar N.R., Semenza G.L. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol. Rev.* 2012; 92(3): 967–1003. DOI: 10.1152/physrev.00030.2011.
6. Жукова А.Г., Казичкая А.С., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм. Обзор. *Гигиена и сан.* 2019. 98(7): 723–8. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728.
7. Дмитриева М.К., Прокофьев А.Б., Яковлев Д.И. Влияние периодической барокамерной гипоксии на уровень BNP у больных с ранними стадиями хронической сердечной недостаточности. *Биомедицина.* 2011; (4): 81–3.
8. Weidemann A., Klanke B., Wagner M., Volk T., Willam C., Wiesener M.S. et al. Hypoxia, via stabilization of the hypoxia-in-

ducible factor HIF-1 α , is a direct and sufficient stimulus for brain-type natriuretic peptide induction. *Biochem J.* 2008; 409(1): 233–42. DOI: 10.1042/BJ20070629.

9. Черток В.М., Черток А.Г., Зенкина В.Г. Эндотелиозависимая регуляция ангиогенеза. *Цитология.* 2017; 59(4): 243–58.

10. Zhang L.J., Liu W.X., Chen Y.D., Song X.T., Jin Z.N., Lu S.Z. Proliferation, migration and apoptosis activities of endothelial progenitor cells in acute coronary syndrome. *Chin. Med. J.* 2010; 123(19): 2655–61.

11. Wu J., Yin R.X., Lin Q.Z., Guo T., Shi G.Y., Sun J.Q. et al. Two polymorphisms in the Fractalkine receptor CX3CR1 gene influence the development of atherosclerosis: a meta-analysis. *Dis. Markers.* 2014; 2014: 913678. DOI: 10.1155/2014/913678.

12. Сазонтова Т.Г., Анчишкина Н.А., Жукова А.Т., Бедарева И.В., Пылаева Е.А., Кривенцова Н.А. и др. Роль активных форм кислорода и редокс-сигналикации при адаптации к изменению содержания кислорода. *Физиол. ж.* 2008; 54(2): 18–32.

13. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α) как мишень фармакологического воздействия. *Обз. по клин. фармакол. и лекарст. терапии.* 2013; 11(2): 8–16.

14. Triantafyllou A., Mylonis I., Simos G., Bonanou S., Tsakalof A. Flavonoids induce HIF-1 α but impair its nuclear accumulation and activity. *Free Radic. Bio. Med.* 2008; 44(4): 657–70. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.10.050.

15. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Демин Е.М., Матвеева Н.С., Любичкий О.Б., Новиков А.А. и др. Дигидрохверцетин (таксифолин) и другие флавоноиды как ингибиторы образования свободных радикалов на ключевых стадиях апоптоза. *Биохимия.* 2009; 74 (3): 372–79.

16. Роговский В.С., Матюшин А.И., Шимановский Н.А., Семейкин А.В., Кухарева Т.С., Коротеев А.М. и др. Антипролиферативная и антиоксидантная активность новых производных дигидрохверцетина. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2010; 73(9): 39–42.

17. Горохова А.Г., Бугаева М.С., Уланова Е.В., Фоменко Д.В., Кизиченко Н.В., Михайлова Н.Н. Способ затравки лабораторных животных пылью промышленного происхождения для моделирования силикоза: пат. № 2546096 Рос. Федерация; 2015.

18. Захаренков В.В., Михайлова Н.Н., Горохова А.Г., Романенко Д.В., Жукова А.Г., Бугаева М.С. и др. Способ профилактики антракосиликоза при моделировании в эксперименте: пат. № 2611935 Рос. Федерация; 2017.

19. Zakharenkov V.V., Mikhailova N.N., Zhdanova N.N., Gorokhova L.G., Zhukova A.G. Experimental study of the mechanisms of intracellular defense in cardiomyocytes associated with stages of anthracosis development. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2015; 159(4): 431–5. DOI: 10.1007/s10517-015-2983-9.

20. Андреева Л.И., Бойкова А.А., Маргулис Б.А. Особенности внутриклеточного содержания и функциональная роль белков теплового шока семейства 70 кДа при стрессе и адаптации. *Технол. жив. систем.* 2009; 6(3): 11–7.

21. Arjamaa O., Nikkinen M. Hypoxia regulates the natriuretic peptide system. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2011; 3(3): 191–201.

22. Бондарев О.И., Бугаева М.С. Патогенетические аспекты развития артериальной гипертензии у работников угольной промышленности. *Комплекс. пробл. сер. серд.-сосуд. забол.* 2015; (1): 46–50.

23. Меснянкина О.А., Янчевская Е.Ю., Бен М. Фрактакин: патогенетическая роль и диагностические возможности. *Кубан. науч. мед. вестн.* 2017; (2): 148–51.

24. Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Сазонтова Т.Г., Жданова Н.Н., Казичкая А.С., Бугаева М.С. и др. Участие свободнорадикальных процессов в структурно-метаболических нарушениях ткани легких в динамике воздействия угольно-породной пыли и их адаптогенная коррекция. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2019; 168(10): 420–4.

REFERENCES

1. Panev N.I., Korotenko O.Yu., Filimonov S.N., Bourdein A.V., Ambrosova M.O. Structural and functional changes in myocardium at rest and under exertional test in dust bronchitis patients having coronary heart disease and arterial hypertension. *Med. truda i prom. ekol.* 2009; (11): 43–8 (in Russian).
2. Bondarev O.I., Bugaeva M.S. Systemic morphological remodeling of the heart and lung vessels in pneumoconiosis. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri.* 2017; 13(2): 31–3 (in Russian).
3. Lukyanova L.D. Mitochondrial signaling in hypoxia and adaptation. *Patogenez.* 2008; 6(3): 4–12 (in Russian).
4. Semenza G.L. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level. *Physiology (Bethesda).* 2004; 19: 176–82. DOI: 10.1152/physiol.00001.2004.
5. Prabhakar N.R., Semenza G.L. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol. Rev.* 2012; 92(3): 967–1003. DOI: 10.1152/physrev.00030.2011.
6. Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Sazontova T.G., Mikhailova N.N. Hypoxia-inducible factor (HIF): structure, function and genetic polymorphism. *Gigiena i sanitariya.* 2019; 98(7): 723–8. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728 (in Russian).
7. Dmitrieva M.K., Prokofyev A.B., Yakovlev D.I. Effect of hypoxia on the periodic barocamera level brain natriuretic peptide in patients with early-stage chronic heart failure. *Biomedicine.* 2011; (4): 81–3 (in Russian).
8. Weidemann A., Klanke B., Wagner M., Volk T., Willam C., Wiesener M.S. et al. Hypoxia, via stabilization of the hypoxia-inducible factor HIF-1 α , is a direct and sufficient stimulus for brain-type natriuretic peptide induction. *Biochem J.* 2008; 409(1): 233–42. DOI: 10.1042/BJ20070629.
9. Chertok V.M., Chertok A.G., Zenkina V.G. Endotelial-dependent regulation of angiogenesis. *Tsitologiya.* 2017; 59(4): 243–58 (in Russian).
10. Zhang L.J., Liu W.X., Chen Y.D., Song X.T., Jin Z.N., Lu S.Z. Proliferation, migration and apoptosis activities of endothelial progenitor cells in acute coronary syndrome. *Chin. Med. J.* 2010; 123(19): 2655–61.
11. Wu J., Yin R.X., Lin Q.Z., Guo T., Shi G.Y., Sun J.Q. et al. Two polymorphisms in the Fractalkine receptor CX-3CR1 gene influence the development of atherosclerosis: a meta-analysis. *Dis. Markers.* 2014; 2014: 913678. DOI: 10.1155/2014/913678.
12. Sazontova T.G., Anchishkina N.A., Zhukova A.G., Bedareva I.V., Pylaeva E.A., Kriventsova N.A. et al. Reactive oxygen species and redox-signaling during adaptation to changes of oxygen level. *Fiziologicheskii zhurnal.* 2008; 54(2): 18–32 (in Russian).
13. Novikov V.Ye., Levchenkova O.S. Hypoxia-inducible factor as a pharmacological target. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii.* 2013; 11(2): 8–16 (in Russian).
14. Triantafyllou A., Mylonis I., Simos G., Bonanou S., Tsakalof A. Flavonoids induce HIF-1 α but impair its nuclear accumulation and activity. *Free Radic Biol Med.* 2008; 44(4): 657–70. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.10.050.
15. Vladimirov Yu.A., Proskurnina E.V., Demin E.M., Matveeva N.S., Lubitskiy O.B., Novikov A.A. et al. Dihydroquercetin (taxifolin) and other flavonoids as inhibitors of free radical formation at key stages of apoptosis. *Biokhimiya.* 2009; 74(3): 372–79 (in Russian).
16. Rogovskii V.S., Matyushin A.I., Shimanovskii N.L., Se-meikin A.V., Kukhareva T.S., Koroteev A.M. et al. Antiproliferative and antioxidant activity of new dihydroquercetin derivatives. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2010; 73(9): 39–42 (in Russian).
17. Gorokhova L.G., Bugaeva M.S., Ulanova E.V., Fomenko D.V., Kizichenko N.V., Mikhailova N.N. *Method of priming laboratory animals with industrial dust for modeling silicosis.* Patent № 2546096; 2015 (in Russian).
18. Zakharenkov V.V., Mikhailova N.N., Gorokhova L.G., Romanenko D.V., Zhukova A.G., Bugaeva M.S. et al. *Method of prevention of anthracosilicosis in simulation in the experiment.* Patent № 2611935; 2017. (in Russian).
19. Zakharenkov V.V., Mikhailova N.N., Zhdanova N.N., Gorokhova L.G., Zhukova A.G. Experimental study of the mechanisms of intracellular defense in cardiomyocytes associated with stages of anthracosilicosis development. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2015; 159(4): 431–5. DOI: 10.1007/s10517-015-2983-9.
20. Andreeva L.I., Boykova A.A., Margulis B.A. Peculiarities of intracellular content and functional role of heat shock proteins 70 kDa under stress and adaptation. *Tekhnologii zhivikh sistem.* 2009; 6(3): 11–7 (in Russian).
21. Arjamaa O., Nikinmaa M. Hypoxia regulates the natriuretic peptide system. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2011; 3(3): 191–201.
22. Bondarev O.I., Bugaeva M.S. Pathogenetic aspects of development of arterial hypertension in coal workers. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy.* 2015; (1): 46–50 (in Russian).
23. Mesnyankina O.A., Yanchevskaya E.Yu., Ben M. Fractalkine: pathogenic role and diagnostic capabilities. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2017; (2): 148–51 (in Russian).
24. Zhukova A.G., Mikhailova N.N., Sazontova T.G., Zhdanova N.N., Kazitskaya A.S., Bugaeva M.S. et al. Participation of free-radical processes in structural and metabolic disorders of lung tissues in the dynamics of coal-rock dust exposure and the adaptogenic correction. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2019; 168(10): 420–4 (in Russian).

Дата поступления / Received: 26.12.2019

Дата принятия к печати / Accepted: 17.02.2020

Дата публикации / Published: 03.2020