

Современные представления о роли галанинергической системы в патогенезе сердечной недостаточности и ремоделирования миокарда

Яфарова А. А., Киселев А. Р., Шептулина А. Ф., Драпкина О. М.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.
Москва, Россия

Несмотря на колоссальные достижения в области диагностики и лечения, сердечная недостаточность (СН) по-прежнему остается одной из нерешенных задач современной кардиологии. Появлению и прогрессированию СН предшествует развитие дезадаптивного ремоделирования миокарда. В связи с этим, безусловный интерес вызывает поиск новых молекул для терапевтического воздействия, направленного на предотвращение ремоделирования миокарда. В данном контексте перспективной мишенью представляется галанинергическая система. На сегодняшний день накоплены доказательства того, что активация галанинергической системы приводит к усилению защитных механизмов кардиомиоцитов в ранние сроки после повреждения миокарда. Было показано, что галанинергические каскады способны влиять на процесс ремоделирования миокарда, включая клеточную гибель, гипертрофию кардиомиоцитов и фиброз. На различных экспериментальных моделях повреждения сердца было показано, что в условиях стресса под действием галанина и его производных улучшался углеводный обмен в кардиомиоцитах, уменьшался окислительный стресс за счет собственного антиоксидантного эффекта и снижения гиперпродукции митохондриями активных форм кислорода. Также были получены данные, что галанинергические каскады препятствуют развитию гипертрофии кардиомиоцитов, подавляя экспрессию некоторых феталь-

ных генов. В представленной обзорной статье описаны изученные на сегодняшний день клеточные и молекулярные эффекты галанина на сердечно-сосудистую систему, а также данные о роли галанинергической системы в патогенезе ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: галанин, ремоделирование сердца, сердечная недостаточность, апоптоз, аутофагия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/03-2023

Рецензия получена 30/03-2023

Принята к публикации 10/05-2023



Для цитирования: Яфарова А. А., Киселев А. Р., Шептулина А. Ф., Драпкина О. М. Современные представления о роли галанинергической системы в патогенезе сердечной недостаточности и ремоделирования миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(5):3546. doi:10.15829/1728-8800-2023-3546. EDN TDLWLW

Modern ideas about the role of the galaninergic system in the pathogenesis of heart failure and myocardial remodeling

Yafarova A. A., Kiselev A. R., Sheptulina A. F., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow Russian Federation

Despite advances in diagnosis and treatment, heart failure (HF) still remains one of the unsolved problems of modern cardiology. The appearance and progression of HF is preceded by the development of maladaptive myocardial remodeling. In this regard, the search for new molecules for therapeutic action aimed at preventing myocardial remodeling is of undoubted interest. In this context, the galaninergic system seems to be a promising target. To date, evidence has been accumulated that activation of the galaninergic system leads to an increase in cardiomyocyte protection in the early stages after myocardial injury. It has been shown that galaninergic cascades can influence myocardial remodeling, including cell death, cardiomyocyte hypertrophy, and fibrosis. Various experimental models of heart damage showed that under stress conditions and the action of galanin

and its derivatives, carbohydrate metabolism in cardiomyocytes improved, oxidative stress decreased due to antioxidant effect, and hyperproduction of reactive oxygen species by mitochondria decreased. Data were also obtained that galaninergic cascades prevent cardiomyocyte hypertrophy by suppressing the expression of some fetal genes. This review article describes the currently studied cellular and molecular effects of galanin on the cardiovascular system, as well as data on the role of the galaninergic system in the pathogenesis of myocardial remodeling.

Keywords: galanin, heart remodeling, heart failure, apoptosis, autophagy.

Relationships and Activities: none.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: adeleyafaroff@gmail.com

[Яфарова А. А.* — м.н.с. лаборатории по изучению кишечной микробиоты человека отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-3002-1067, Киселев А. Р. — д.м.н., доцент, руководитель центра координации фундаментальной научной деятельности, ORCID: 0000-0003-3967-3950, Шептулина А. Ф. — к.м.н., с.н.с., руководитель лаборатории по изучению кишечной микробиоты человека отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-7230-0780, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Yafarova A. A.* ORCID: 0000-0003-3002-1067, Kiselev A. R. ORCID: 0000-0003-3967-3950, Sheptulina A. F. ORCID: 0000-0001-7230-0780, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: adeleyafaroff@gmail.com

For citation: Yafarova A. A., Kiselev A. R., Sheptulina A. F., Drapkina O. M. Modern ideas about the role of the galaninergic system in the pathogenesis of heart failure and myocardial remodeling. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3546. doi:10.15829/1728-8800-2023-3546. EDN TDLWLG

Received: 03/03-2023

Revision Received: 30/03-2023

Accepted: 10/05-2023

АФК — активные формы кислорода, GLUT4 — глюкозный транспортер 4 типа, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая СН, Fox — forkhead box, GalR — галалиновый рецептор, mPTP — mitochondrial permeability transition pore, SERCA2 — кальций-активируемая АТФ-аза саркоплазматического ретикулума 2 типа.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Ремоделирование сердца является общепризнанным фактором, оказывающим влияние на возникновение и прогрессирование сердечной недостаточности (СН).
- Гиперактивация симпатической нервной системы при СН дополнительно стимулирует высвобождение адренергического медиатора галанина, что приводит к усугублению вегетативного дисбаланса, развитию ремоделирования миокарда и прогрессированию СН.

Что добавляют результаты исследования?

- Рассмотрено участие галалинергической системы в адаптации сердца к ишемическому — реперфузионному повреждению миокарда, развитии ремоделирования миокарда и СН. Обсуждены клеточно-молекулярные механизмы кардиопротективного эффекта галанина.

Key messages

What is already known about the subject?

- Cardiac remodeling is a recognized factor influencing the onset and progression of heart failure (HF). The appearance of HF is preceded by the loss of metabolic mobility of cardiomyocytes, an increase in mitochondrial production of reactive oxygen species, the development of hypertrophy.
- Sympathetic nervous system hyperactivation in HF additionally stimulates the release of the adrenergic mediator galanin, which leads to autonomic imbalance aggravation, the development of myocardial remodeling and the progression of HF.

What might this study add?

- In this review, the participation of the galaninergic system in cardiac adaptation to ischemic-reperfusion injury, the development of myocardial remodeling and HF is considered in detail. The cellular and molecular mechanisms of the cardioprotective effect of galanin are discussed, which include "metabolic reprogramming" of cardiomyocytes under stress conditions (optimization of carbohydrate metabolism), a decrease in oxidative stress, a shift from apoptosis towards autophagy, and an antihypertrophic effect on heart cells.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания неизменно занимают лидирующую позицию во всем мире среди причин смерти и инвалидизации населения [1]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой финальный аккорд сердечно-сосудистого континуума и характеризуется значительным увеличением рисков общей и сердечно-сосудистой смерти [2-4]. Несмотря на достижения в области диагностики и лечения, заболеваемость и смертность от ХСН по-прежнему остаются на высоком уровне, наравне с некоторыми онкологическими заболеваниями.

Общепризнанным фактором, детерминирующим развитие и течение сердечной недостаточ-

ности (СН), является ремоделирование сердца — структурно-функциональная перестройка кардиомиоцитов и интерстициального компонента, клинически выражающаяся в изменении геометрии, архитектоники, массы миокарда после воздействия патофизиологического стимула [5]. На клеточном уровне ремоделирование миокарда сопровождается клеточной гибелью, компенсаторной гипертрофией кардиомиоцитов и фиброзом [6]. Клеточная гибель может быть обусловлена разными механизмами, включая некроз, апоптоз и аутофагию [7]. Появлению СН предшествуют потеря "метаболической подвижности" кардиомиоцитов, увеличение продукции митохондриями активных форм кислорода (АФК), развитие гипертрофии —

основные изменения, сопровождающие процесс ремоделирования миокарда [8].

Ремоделирование миокарда развивается в результате повышенной гемодинамической нагрузки и активации ряда генетических и нейрогуморальных факторов, среди которых объектом пристального изучения стал регуляторный пептид галанин. В настоящее время накоплены данные об участии галанинергической системы в механизмах адаптации кардиомиоцитов к стрессовым условиям, развития фиброза миокарда и клеточной гибели. Исходно предполагалось, что гиперактивация симпатической нервной системы при СН дополнительно стимулирует высвобождение адренергического ко-медиатора галанина, что приводит к усугублению вегетативного дисбаланса, развитию ремоделирования сердца и прогрессированию СН. Однако в ходе дальнейших исследований было установлено, что галанин и его производные оказывают плейотропное кардиопротективное действие, которое выразилось в "метаболическом перепрограммировании" кардиомиоцитов в условиях стресса (оптимизация углеводного обмена) [9], снижении окислительного стресса [10], сдвиге от апоптоза в сторону аутофагии [11] и антигипертрофического эффекте в отношении клеток сердца [12]. В настоящем обзоре рассмотрены современные представления о роли галанинергической системы в патогенезе ремоделирования миокарда и описаны изученные на сегодняшний день клеточные и молекулярные эффекты галанина на сердечно-сосудистую систему в стрессовых условиях.

Методология поиска

Представлен несистематический обзор отечественных и зарубежных литературных источников по исследуемой теме, который проводился с помощью сплошной выборки в базах данных PubMed, РИНЦ и eLibrary с использованием ключевых слов: галанин (galanin), ремоделирование сердца (cardiac remodeling), сердечная недостаточность (heart failure), апоптоз (apoptosis), аутофагия (autophagy), а также их комбинаций. Проведен анализ информации, представленной в оригинальных исследованиях и литературных обзорах. Всего проанализировано 35 источников. Глубина поиска составила 11 лет. Годы поиска 2011-2022гг. Кроме того, в обзоре представлены источники, опубликованные ранее 2010г, если в них представлены исчерпывающие данные о роли галанинергической системы в регуляции сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии.

Общие представления о свойствах регуляторного пептида галанина

Галанин — эндогенный низкомолекулярный пептид, состоящий из 30 аминокислотных остатков, который впервые был выделен из кишечника

и поджелудочной железы свиньи в 1983г [13]. Свое название соединение получило по наименованию первой и последней аминокислоты в последовательности (глицин и аланин). Последовательность аминокислот в структуре галанина на 90% идентична у человека и различных видов животных, что свидетельствует о постоянстве и важности данной молекулы [14].

Многогранность галанина как биологически активного соединения опосредована активацией специализированных галаниновых рецепторов, связанных с G-белком. В настоящее время известны 3 разновидности рецепторов галанина: рецептор галанина-1 (GalR1), GalR2 и GalR3, которые различаются по специфике передачи сигналов и распределению [15]. GalR1 и GalR2 преимущественно находятся в головном мозге, мышцах, жировой ткани и желудке [16], тогда как GalR3, но не GalR1, экспрессируется в легких и почках [17]. Все три подтипа рецепторов присутствуют в сердце [15, 18], но распределение матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) GalR1-3 практически не изучено и не картировано по отделам сердца [19]. За связывание с рецепторами отвечает N-концевой фрагмент пептида, первые 15 аминокислотных остатков которого консервативно сохраняются у большинства видов животных и человека [18]. Каждый из подтипов галаниновых рецепторов имеет свою локализацию, где и реализует свои клеточные эффекты. Галаниновые рецепторы 1- и 3-типов в основном активируют Gi/o тип белков, что приводит к ингибированию активности аденилатциклазы, снижению уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в цитозоле и открытию калиевых каналов внутреннего выпрямления, благодаря чему ионы калия направляются внутрь клетки. В свою очередь, сопряжение рецептора GalR2 с белком Gq/11 активирует фосфолипазу C и через гидролиз фосфатидилинозитолдифосфата регулирует гомеостаз кальция, таким образом улучшая инотропные свойства сердца [15].

Повышенная экспрессия рецепторов галанина характерна для тканей с физиологически значимой утилизацией глюкозы, таких как скелетные мышцы, сердце, жировая ткань и клетки островков Лангерганса поджелудочной железы [20]. Галанин участвует в регуляции ряда физиологических функций, включая энергетический гомеостаз, восприятие боли, сон и пищевое поведение, модуляцию деятельности нейроэндокринной системы и сосудодвигательного центра [21]. Широкий спектр биологической активности данного регуляторного пептида предполагает участие галанинергической системы в активации защитных реакций организма.

Роль галанинергической системы в регуляции сердечно-сосудистой деятельности

Галанин представляет собой один из адренергических ко-трансммиттеров с коротким периодом

полувыведения (~10 мин), который высвобождается из постганглионарных нейронов симпатических волокон наряду с норадреналином и нейропептидом Y [17]. Отличительной особенностью ко-трансммиттеров от классических нейротрансммиттеров является то, что они представляют собой медленно диффундирующие молекулы, которые действуют как нейромодуляторы, и их секреция напрямую зависит от силы стимуляции нейронов [18]. На моделях животных было показано, что галаниновые рецепторы широко представлены в ядре солитарного тракта и нейронах звездчатого ганглия [20]. Галанин участвует в центральной регуляции сердечно-сосудистой деятельности на уровне продолговатого мозга [19] и может напрямую влиять на кардиомиоциты посредством активации GalR1-3, которые экспрессируются в миокарде [21]. Внутривенное введение экзогенного галанина в ростральный вентролатеральный отдел ствола головного мозга у крыс приводило к транзиторному повышению среднего артериального давления с последующим резким снижением, а также вызывало выраженную тахикардию [22].

На изолированных папиллярных мышцах морских свинок было показано, что галанин обладает положительным инотропным действием в условиях гипоксии и удлиняет эффективный рефрактерный период кардиомиоцитов [23], предположительно за счет активации калиевых каналов внутреннего выпрямления [24].

Роль галанинергической системы в патогенезе СН и повреждении миокарда

Дисбаланс вегетативной регуляции при ХСН характеризуется преобладанием симпатических влияний и угнетением парасимпатического отдела нервной системы. Хорошо известно, что гиперактивация симпатической нервной системы при СН напрямую связана с ремоделированием сердца [25]. Нормализация баланса вегетативной регуляции имеет крайне важное значение для лечения СН и улучшения прогноза. В данном контексте особый интерес представляет патофизиологический феномен под названием "симпато-вагальных помех" ("sympatovagal crosstalk"), который заключается в ослаблении тонуса блуждающего нерва после всплеска симпатической активности [15, 26]. Было показано, что данное явление опосредовано адренергическими медиаторами нейропептидом Y и галанином. Так, нервные окончания парасимпатических нейронов в сердце экспрессируют рецепторы к галанину и к нейропептиду Y, стимуляция которых при симпатической активации приводит к снижению высвобождения ацетилхолина [27]. Во время длительной симпатической активации происходит высвобождение медленно диффундирующего медиатора галанина, который связывается с GalR1 холинергических нейронов в сердце и за-

медляет вагусную нейротрансмиссию в сердце [28]. Данный феномен может длительно персистировать даже в присутствии блокады β -адренорецепторов и тем самым вносить дополнительный вклад в дисбаланс вегетативной регуляции при ХСН [29].

В настоящее время имеются неоднозначные данные о влиянии галанина на течение СН. На животных моделях было показано, что после ишемического-реперфузионного повреждения миокарда экспрессия мРНК галанина в симпатических нейронах сердца и сердечной ткани существенно повышается [30]. Повышенное содержание галанина в тканях поврежденной сердечной мышцы согласуется с данными исследований, где было выявлено, что данный пептид транспортируется к регенерирующим нервным окончаниям для стимуляции нейрогенеза после аксонального повреждения [31, 32].

Исходно предполагалось, что гиперактивация симпатической нервной системы при СН способствует высвобождению галанина, таким образом усилению вегетативного дисбаланса, прогрессированию СН и ремоделированию сердца. В одной из первых работ галанин рассматривался в качестве фактора, негативно влияющего на течение СН. В работе Chen A, et al. (2015) оценивалось влияние антагониста GalR1 — M40 — на функцию сердца и ремоделирование миокарда на крысиной модели СН после инфаркта миокарда [25]. Согласно результатам, применение M40 оказывало положительный эффект на систолическую функцию сердца и ремоделирование после инфаркта миокарда за счет улучшения парасимпатической активности и противовоспалительного эффекта. Лечение M40 сопровождалось выраженным снижением уровня мозгового натрийуретического пептида, что также свидетельствует об улучшении функции сердца. Также было зафиксировано изменение активности кальций-активируемой АТФ-азы саркоплазматического ретикула 2 типа (SERCA2), которая играет важную роль в поддержании насосной функции сердца [33]. Так, при СН наблюдается снижение экспрессии SERCA2, что приводит к снижению содержания кальция в саркоплазматическом ретикулуме и нарушению функции сердца [34]. После лечения M40 наблюдалось значительное повышение активности SERCA2, что может лежать в основе кардиопротективного эффекта.

В то же время в более поздних работах, напротив, было обнаружено ранее неизвестное кардиопротективное действие галанина, которое выражалось в усилении аутофагии в кардиомиоцитах, снижении клеточной готовности к апоптозу, уменьшении гипертрофии и митохондриального окислительного стресса. Данное противоречие может быть обусловлено выбором разных точек приложения в галанинергическом каскаде. В более поздних работах были исследованы принци-



Рис. 1 Влияние галанинергической системы на различные звенья патогенеза ремоделирования миокарда и развития СН.

пиально другие молекулярные мишени, такие как GalR2, Forkhead box O1-белок и антиоксидантные ферменты митохондрий, которые будут подробно обсуждены в следующих разделах и представлены на рисунке 1.

Помимо прямого влияния на кардиомиоциты, в работе *in vitro* было показано, что галанин также улучшает антитромботические свойства эндотелия за счет ослабления экспрессии мультимеров фактора фон Виллебранда на культивируемых эндокардиальных эндотелиальных клетках пациентов с СН [35]. Молекулярные механизмы данного явления пока еще недостаточно изучены, однако предполагается что улучшение антикоагулянтных свойств эндокардиального эндотелия, опосредованное галанином, может быть связано с активацией протеина С и увеличением продукции оксида азота.

В некоторых работах оценивался потенциал галанина в качестве маркера СН. Галанин рассматривается в качестве как диагностического, так и прогностического маркера СН с сохраненной фракцией выброса [36]. Результаты другого проспективного исследования случай-контроль показали, что уровни галанина не различались между группами пациентов с СН и контролем, в отличие от NT-proBNP (N-концевого промозгового натрийуретического пептида), копептина и нейропептида Y [37]. Это может быть объяснено тем, что галанин реализует свои эффекты на уровне периферических сердечных симпатических нервов, поэтому

его уровни в плазме крови могут не отражать степень его локального участия в патогенезе СН.

Галанин-опосредованная регуляция гипертрофии и апоптоза/аутофагии в условиях СН

Аутофагия и апоптоз служат регуляторными механизмами, определяющими выживание или гибель кардиомиоцитов в условиях гипертрофии и СН. Аутофагия кардиомиоцитов считается одним из базовых процессов жизнедеятельности кардиомиоцитов, имеющих важное адаптивно-компенсаторное значение при действии повреждающих факторов [38]. Нарушенное функционирование инструмента аутофагии приводит к аккумуляции дефектных белковых агрегатов и поврежденных органелл, что индуцирует клеточную дисфункцию, гипертрофию и СН [39]. Стоит отметить, что между аутофагией и апоптозом существует тесная взаимосвязь: предполагается, что активация аутофагии позволяет снизить "порог" запуска процессов апоптоза [40]. Данную взаимосвязь может объяснить следующий молекулярный механизм: активация кальпаина, кальций-активируемой протеазы, запускающей некроз, приводит к расщеплению Atg5 (Autophagy protein 5) — протеина, задействованного в аутофагии [41]. Образовавшийся фрагмент Atg5, белка-индуктора аутофагии, транслоцируется в митохондрии, ингибирует антиапоптотический белок Bcl-2 (B cell lymphoma 2) и, тем самым, стимулирует апоптоз [41].

Хорошо известно, что гиперпродукция АФК — ключевой механизм повреждения миокарда во

время реперфузии, вызывающей повышение проницаемости мембран кардиомиоцитов, нарушение ионного гомеостаза и клеточную гибель путем некроза и апоптоза. В работе Martinelli I, et al. (2021) на модели мышей с ишемическим-реперфузионным повреждением миокарда было впервые продемонстрировано, что галанин снижал продукцию митохондриями АФК, способствовал формированию аутофагосом и уменьшению апоптоза [11]. Даже однократная инъекция галанина усиливала формирование аутофагосом в кардиомиоцитах как в группе мышей с ишемическим-реперфузионным повреждением, так и в группе контроля. Лечение галанином уменьшало количество апоптотических клеток и повышало жизнеспособность кардиомиоцитов в условиях гипоксии.

Изменение баланса про- и антиапоптотических факторов в сторону проапоптотических приводит к увеличению проницаемости внешней митохондриальной мембраны путем образования пор, регулирующих проницаемость митохондрий (mPTP, mitochondrial permeability transition pore) [42]. Образование mPTP сопровождается проникновением в митохондрии воды, их набуханием, разрывом внешней митохондриальной мембраны, падением трансмембранного потенциала [7]. Активация GalR1 и GalR2 стимулирует сигнальные пути, инициируемые митоген-активируемыми протеинкиназами (MEK 1/2 и ERK 1/2) и ингибирует открытие mPTP, тем самым защищая клетки от апоптоза и повышая выживаемость кардиомиоцитов [9, 43].

У млекопитающих транскрипционные факторы FoxO семейства Fox (forkhead box) играют важную роль в регуляции клеточной аутофагии, гипертрофии, апоптоза, энергетического метаболизма и устойчивости к окислительному стрессу [44, 45]. Молекулярный механизм антиапоптотического и проаутофагического эффектов галанина реализуется через путь, связанный с FoxO1-белком (forkhead box protein O1). Из семейства FoxO, фактор FoxO1 является одним из важнейших в поддержании вышеуказанных процессов в кардиомиоцитах [45]. Так, лечение галанином повышало экспрессию белка FoxO1 как у мышей с ишемическим-реперфузионным повреждением, так и у животных контрольной группы. Кроме того, супрессия гена FoxO1 подавляла галанин-опосредованную аутофагию и антиапоптотический эффект.

Галанин также оказывал антигипертрофический эффект, который реализовывался через подавление некоторых фетальных генов. Процесс ремоделирования сопровождается индукцией фетальных генов и последующим удлинением кардиомиоцитов за счет добавления новых саркомеров, что представляет собой короткодействующий механизм уменьшения стресса на стенки сердца и улучшения функции миокарда [8]. Запуск программы активации

фетальных генов служит отличительной патофизиологической чертой при гипертрофии и СН [46]. Генетическая супрессия GalR2 приводила к аномальной экспрессии фетальных генов, включая гены предсердного натрийуретического пептида, мозгового натрийуретического пептида и тяжелых цепей миозина — β [12]. В исследовании *in vivo* введение галанина в раннюю фазу ишемического-реперфузионного повреждения миокарда, напротив, подавляло экспрессию вышеуказанных генов и оказывало антигипертрофический эффект [11].

Таким образом, галанин выступает в качестве ключевого регулятора клеточной гибели/аутофагии и гипертрофии кардиомиоцитов в стрессовых условиях.

Влияние галанинергической системы на биоэнергетику и метаболизм кардиомиоцитов в условиях СН

Мультифакторный механизм развития и прогрессирования ХСН включает в себя дисрегуляцию и дезадаптацию системы энергетического обеспечения, что выражается в потере "метаболической подвижности" [8]. Потеря "метаболической подвижности" влечет за собой структурное и функциональное ремоделирование мышцы сердца, нарушение взаимосвязи между снижением метаболического и сократительного резервов миокарда [8].

В недавнем исследовании была продемонстрирована роль галанина в феномене "метаболического перепрограммирования" кардиомиоцитов в условиях стресса. Активация галаниновых рецепторов приводила к повышению экспрессии глюкозного транспортера 4 типа (ГЛЮТ4) в кардиомиоцитах и адипоцитах, стимулируя поглощение глюкозы клетками, что компенсировало нарушения энергетического обмена в клетках в условиях сниженной продукции аденозинтрифосфата [47]. Запуск этого механизма критически важен, поскольку экспрессия ГЛЮТ4 в сердце значительно снижена при сахарном диабете и СН [9]. Поддержание концентрации ГЛЮТ4 должно способствовать нормализации метаболизма кардиомиоцитов, особенно в стрессовых условиях. Лечение галанином приводило к метаболическому сдвигу с утилизации жирных кислот в сторону окисления глюкозы в гипертрофированном сердце после инфаркта миокарда. Галанин-опосредованное улучшение метаболизма глюкозы снижало образование митохондриальных АФК и способствовало сохранению целостности митохондрий в ответ на стресс. Поскольку регенеративная способность кардиомиоцитов очень ограничена, галанин-опосредованный механизм адаптации сердца к энергетическому дефициту в выживших клетках может оказывать защитный эффект в отношении развития ремоделирования сердца.

В работе Студневой И. М. и др. (2020) был подробно описан кардиопротективный эффект, опосредованный GalR-2, на модели антрациклиновой

кардиомиопатии у крыс [48, 49]. Учитывая короткий период полувыведения галанина из плазмы крови (<10 мин), группа отечественных ученых создала синтетический агонист галаниновых рецепторов 2 типа — пептид G. Активация GalR-2 пептидом G приводила к снижению повреждающего действия доксорубина, улучшению систолической функции сердца и уменьшению ремоделирования левого желудочка. Под действием пептида G наблюдалось снижение окислительного стресса, продуктов перекисного окисления липидов в миокарде и плазме крови животных, внутриклеточного уровня аммиака и улучшение энергетического обмена кардиомиоцитов. Уменьшение кардиотоксичности доксорубина может быть обусловлено повышением активности ферментов Cu, Zn-супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы под воздействием пептида G и его прямым антиоксидантным действием. При этом введение одного пептида G без доксорубина не влияло на активность ферментов.

В другом исследовании *in vivo* на модели ишемического-реперфузионного повреждения миокарда было показано, что под воздействием галанина снижалась продукция АФК и образование продуктов перекисного окисления липидов в реперфузированной области сердца. При этом значимого влияния на активность ключевых антиоксидантных ферментов митохондрий выявлено не было, что может свидетельствовать о прямом антиоксидантном действии галанина [10].

Этой же группой авторов в последующих работах было показан кардиопротективный эффект пептида G при стрептозотоцин-индуцированном диабете 1 типа. В миокарде животных, которым ежедневно вводилась высокая доза галанина, содержание аденозинтрифосфата, общего фонда адениннуклеотидов и фосфокреатина было достоверно выше. Вдобавок, в этой группе наблюдалось снижение потерь общего креатина, что отражало уменьшение повреждения сарколеммы кардиомио-

цитов. Под влиянием пептида G снижалась активность креатинкиназы-MB и лактатдегидрогеназы, что соответствовало уменьшению уровня и низкомолекулярных конечных продуктов окислительного повреждения, следовательно, интенсивности окислительного стресса [9]. Полученные данные указывают на способность фармакологического агониста рецептора GalR2 оказывать положительное влияние на биоэнергетику миокарда в условиях стресса.

Таким образом, галанин может оказывать кардиопротективный эффект за счет поддержания митохондриального биогенеза, уменьшения содержания АФК в митохондриях и оптимизации углеводного обмена в условиях стресса.

Заключение

Представленные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о широком спектре кардиопротективных эффектов, опосредованных галанинергической системой, при различных экспериментальных патологиях сердца. Галанин может обладать терапевтическим потенциалом при ишемической болезни, антрациклиновой кардиотоксичности и СН. Воздействие на процессы ремоделирования миокарда через галанинергическую систему может быть эффективным для профилактики и лечения СН.

Для разработки новых методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний представляется весьма перспективным поиск метаболически стабильных аналогов галанина, оказывающих более продолжительное и выраженное действие, чем эндогенный пептид, период полувыведения которого составляет <10 мин. Таким образом, для изучения терапевтических эффектов галанина при СН и ремоделировании миокарда необходимо проведение более масштабных исследований в будущем.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360. doi:10.1161/CIR.0000000000000350.
2. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2010;12(10):1076-84. doi:10.1093/eurjhf/hfq154.
3. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808-17. doi:10.1093/eurjhf/hft050.
4. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8): 7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
5. Mitkovskaya NP, Nizhnikova OG, Statkevich TV, et al. Pathogenic aspects of cardiac remodelling due to myocardial infarction. *Medical Journal*. 2013;1(43):12-8. (In Russ.) Митьковская Н. П., Нижникова О. Г., Статкевич Т. В. и др. Патогенетические аспекты постинфарктного ремоделирования миокарда. *Медицинский журнал*. 2013;1(43):12-8.
6. Schirone L, Forte M, Palmerio S, et al. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:3920195. doi:10.1155/2017/3920195.
7. Naryzhnaya NV, Maslov LN. Pathways of cell death of cardiomyocytes during ischemia and reperfusion of heart. *Russian Physiological Journal*. 2017;103(4):371-80. (In Russ.) Нарыжная Н. В., Маслов Л. Н. Пути клеточной гибели кардиомио-

- цитов во время ишемии и реперфузии сердца. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2017;103(4): 371-80.
8. Sukoian GV, Oganov RG. Signal mechanisms of cardioprotection and new strategies for heart failure prevention and treatment. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2012;15(2):23-32. (In Russ.) Сукоян Г. В., Оганов Р. Г. Сигнальные механизмы кардиопротекции и новые стратегии превенции и лечения сердечной недостаточности. *Профилактическая медицина*. 2012;15(2):23-32.
 9. Studneva IM, Veselova OM, Dobrokhotov IV, et al. Chimeric agonist of galanin receptor GalR2 reduces heart damage in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Biochemistry*. 2022;87(3):430-41. (In Russ.) Студнева И. М., Веселова О. М., Доброхотов И. В. и др. Химерный агонист рецептора галанина GalR2 уменьшает повреждение сердца крыс при стрептозоточин-индуцированном диабете. *Биохимия*. 2022;87(3):430-41. doi:10.31857/S0320972522030095.
 10. Pisarenko OI, Studneva IM, Serebryakova LI, et al. Antioxidant properties of galanin and its N-terminal fragments in in vitro and in vivo oxidative stress modeling. *Biochemistry*. 2021;(86)4: 584-94. (In Russ.) Писаренко О. И., Студнева И. М., Серебрякова Л. И. и др. Антиоксидантные свойства галанина и его N-концевых фрагментов при моделировании окислительного стресса in vitro и in vivo. *Биохимия*. 2021;(86)4:584-94. doi:10.31857/S0320972521040102.
 11. Martinelli I, Timotin A, Moreno-Corchado P, et al. Galanin promotes autophagy and alleviates apoptosis in the hypertrophied heart through FoxO1 pathway. *Redox Biol*. 2021;40: 101866. doi:10.1016/j.redox.2021.101866.
 12. Boal F, Cinato M, Timotin A, et al. Galanin Regulates Myocardial Mitochondrial ROS Homeostasis and Hypertrophic Remodeling Through GalR2. *Front Pharmacol*. 2022;13:869179. doi:10.3389/fphar.2022.869179.
 13. Tatemoto K, Rökaeus A, Jörnvall H, et al. Galanin — a novel biologically active peptide from porcine intestine. *FEBS Lett*. 1983;164(1):124-8. doi:10.1016/0014-5793(83)80033-7.
 14. Crawley JN. Biological actions of galanin. *Regul Pept*. 1995; 59(1):1-16. doi:10.1016/0167-0115(95)00083-n.
 15. Lang R, Gundlach AL, Holmes FE, et al. Physiology, signaling, and pharmacology of galanin peptides and receptors: three decades of emerging diversity. *Pharmacol Rev*. 2015;67(1):118-75. doi:10.1124/pr.112.006536.
 16. Li RY, Song HD, Shi WJ, et al. Galanin inhibits leptin expression and secretion in rat adipose tissue and 3T3L1 adipocytes. *J Mol Endocrinol*. 2004;33:1119. doi:10.1677/jme.0.0330011.
 17. Waters SM, Krause JE. Distribution of galanin-1, -2 and -3 receptor messenger RNAs in central and peripheral rat tissues. *Neuroscience*. 2000;95(1):265-71. doi:10.1016/s0306-4522(99) 00407-8.
 18. Webling KE, Runesson J, Bartfai T, et al. Galanin receptors and ligands. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:146. doi:10.3389/fendo.2012.00146.
 19. Šípková J, Kramáriková I, Hynie S, et al. The galanin and galanin receptor subtypes, its regulatory role in the biological and pathological functions. *Physiol Res*. 2017;66(5):729-40. doi:10.33549/physiolres.933576.
 20. Fang P, Sun J, Wang X, et al. Galanin participates in the functional regulation of the diabetic heart. *Life Sci*. 2013;92(11):628-32. doi:10.1016/j.lfs.2013.01.024.
 21. Lang R, Gundlach AL, Kofler B. The galanin peptide family: receptor pharmacology, pleiotropic biological actions, and implications in health and disease. *Pharmacol Ther*. 2007; 115(2):177-207. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.05.009.
 22. Abbott SB, Pilowsky PM. Galanin microinjection into rostral ventrolateral medulla of the rat is hypotensive and attenuates sympathetic chemoreflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296(4):R1019-26. doi:10.1152/ajpregu.90885.2008.
 23. Kocic I. The influence of the neuropeptide galanin on the contractility and the effective refractory period of guinea-pig heart papillary muscle under normoxic and hypoxic conditions. *J Pharm Pharmacol*. 1998;50(12):1361-4. doi:10.1111/j.2042-7158.1998.tb03360.x.
 24. Parsons RL, Merriam LA. Galanin activates an inwardly rectifying potassium conductance in mudpuppy atrial myocytes. *Pflugers Arch*. 1993;422(4):410-2. doi:10.1007/BF00374301.
 25. Chen A, Li M, Song L, et al. Effects of the Galanin Receptor Antagonist M40 on Cardiac Function and Remodeling in Rats with Heart Failure. *Cardiovasc Ther*. 2015;33(5):288-93. doi:10.1111/1755-5922.12144.
 26. Potter E. Cardiovascular actions of galanin. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;863:170-4. doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb10693.x.
 27. Smith-White MA, Iismaa TP, Potter EK. Galanin and neuropeptide Y reduce cholinergic transmission in the heart of the anaesthetised mouse. *Br J Pharmacol*. 2003;140(1):170-8. doi:10.1038/sj.bjp.0705404.
 28. Herring N, Cranley J, Lokale MN, et al. The cardiac sympathetic co-transmitter galanin reduces acetylcholine release and vagal bradycardia: implications for neural control of cardiac excitability. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52(3):667-76. doi:10.1016/j.yjmcc.2011.10.16.
 29. Shanks J, Herring N. Peripheral cardiac sympathetic hyperactivity in cardiovascular disease: role of neuropeptides. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305(12):R1411-20. doi:10.1152/ajpregu.00118.2013.
 30. Ewert TJ, Gritman KR, Bader M, et al. Post-infarct cardiac sympathetic hyperactivity regulates galanin expression. *Neurosci Lett*. 2008;436(2):163-6. doi:10.1016/j.neulet.2008.03.012.
 31. Alston EN, Parrish DC, Hasan W, et al. Cardiac ischemia-reperfusion regulates sympathetic neuropeptide expression through gp130-dependent and independent mechanisms. *Neuropeptides*. 2011;45(1):33-42. doi:10.1016/j.npep.2010.10.002.
 32. Mahoney SA, Hosking R, Farrant S, et al. The second galanin receptor GalR2 plays a key role in neurite outgrowth from adult sensory neurons. *J Neurosci*. 2003;23(2):416-21. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-02-00416.2003.
 33. Ericsson M, Andersson KB, Amundsen BH, et al. High-intensity exercise training in mice with cardiomyocyte-specific disruption of Serca2. *J Appl Physiol* (1985). 2010;108(5):1311-20. doi:10.1152/jappphysiol.01133.2009.
 34. Bers DM. Altered cardiac myocyte Ca regulation in heart failure. *Physiology (Bethesda)*. 2006;21:380-7. doi:10.1152/physiol.00019.2006.
 35. Tyrrell C, Toyooka A, Khan F, et al. The neuropeptide galanin promotes an anti-thrombotic phenotype on endocardial endothelial cells from heart failure patients. *Auton Neurosci*. 2017;206:35-42. doi:10.1016/j.autneu.2017.07.002.
 36. Bencivenga L, Palaia ME, Sepe I, et al. Why Do We Not Assess Sympathetic Nervous System Activity in Heart Failure Management: Might GRK2 Serve as a New Biomarker? *Cells*. 2021;10(2):457. doi:10.3390/cells10020457.
 37. Özkarmanlı Gür D, Sağbaş M, Akyüz A, et al. Role of sympathetic cotransmitter galanin on autonomic balance in heart failure: an active player or a bystander? *Anatol J Cardiol*. 2017;18(4):281-8. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2017.7831.
 38. Sazonova EN, Gusev IA. The role of autophagy of cardiomyocytes in the morphogenesis of the heart and the mechanisms of car-

- dioprotection. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2021;(3): 95-102. (In Russ.) Сазонова Е.Н., Гусев И.А. Роль аутофагии кардиомиоцитов в морфогенезе сердца и механизмах кардиопротекции. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2021;(3):95-102. doi:10.35177/1994-5191-2021-3-95-102.
39. Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress. *Nat Med*. 2007;13:619-24. doi:10.1038/nm1574.
 40. Mariño G, Niso-Santano M, Baehrecke E, et al. Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15:81-94. doi:10.1038/nrm3735.
 41. Yousefi S, Perozzo R, Schmid I, et al. Calpain-mediated cleavage of Atg5 switches autophagy to apoptosis. *Nat Cell Biol*. 2006;8:1124-32. doi:10.1038/ncb1482.
 42. Morciano G, Giorgi C, Bonora M, et al. Molecular identity of the mitochondrial permeability transition pore and its role in ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;78:142-53. doi:10.1016/j.yjmcc.2014.08.015.
 43. Dobrokhotov IV, Veselova OM, Lyubimov RO. Cardioprotective effect of galanin and its analogues on different experimental models of heart damage. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(4):11-6. (In Russ.) Доброхотов И.В., Веселова О.М., Любимов Р.О. Кардиопротекторное действие галанина и его аналогов на разных экспериментальных моделях повреждения сердца. *Кардиологический вестник*. 2021;16(4):11-6. doi:10.17116/Cardiobulletin20211604111.
 44. Puthanveetil P, Wan A, Rodrigues B. FoxO1 is crucial for sustaining cardiomyocyte metabolism and cell survival. *Cardiovasc Res*. 2013;97(3):393-403. doi:10.1093/cvr/cvs426.
 45. Hosaka T, Biggs WH 3rd, Tieu D, et al. Disruption of forkhead transcription factor (FOXO) family members in mice reveals their functional diversification. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(9):2975-80. doi:10.1073/pnas.0400093101.
 46. Zhirov IV, Kochetov AG, Zaseeva AV, et al. MicroRNA in the diagnosis of chronic heart failure: state of the problem and results of a pilot study. *Systemic hypertension*. 2016;13(1):39-46. (In Russ.) Жиров И.В., Кочетов А.Г., Засеева А.В. и др. МикроРНК в диагностике хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы и результаты пилотного исследования. *Системные гипертензии*. 2016;13(1):39-46.
 47. Tian R, Abel ED. Responses of GLUT4-deficient hearts to ischemia underscore the importance of glycolysis. *Circulation*. 2001;103(24):2961-6. doi:10.1161/01.cir.103.24.2961.
 48. Studneva IM, Veselova OM, Bahtin AA, et al. The Mechanisms of Cardiac Protection Using a Synthetic Agonist of Galanin Receptors during Chronic Administration of Doxorubicin. *Acta Naturae*. 2020;12(1):89-98. (In Russ.) Студнева И.М., Веселова О.М., Бахтин А.А. и др. Механизмы защиты сердца синтетическим агонистом рецепторов галанина при повреждении хроническим введением доксорубина. *Acta Nat*. 2020;12(1):89-98. doi:10.32607/actanaturae.10945.
 49. Studneva IM, Palkeeva ME, Veselova OM, et al. Protective action of a modified fragment of galanine in rats with doxorubicin-induced heart failure. *Biomed Khim*. 2019;65(1):51-6. (In Russ.) Студнева И.М., Палькеева М.Е., Веселова О.М. и др. Защитное действие модифицированного фрагмента галанина при сердечной недостаточности у крыс, вызванной доксорубицином. *Биомедицинская химия*. 2019;65(1):51-6. doi:10.18097/PBMC20196501051.