

УДК 612.821

РОЛЬ СИГМА-1 РЕЦЕПТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЦА. ЧАСТЬ 2. РОЛЬ СИГМА-1 РЕЦЕПТОРОВ В КАРДИОПРОТЕКЦИИ

© 2021 г. С. А. Крыжановский¹*, И. А. Мирошкина¹, Е. О. Ионова¹

¹ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В.В. Закусова”, Москва, Россия

*E-mail: sak-538@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.05.2020 г.

После доработки 09.06.2020 г.

Принята к публикации 15.01.2021 г.

Во 2-ой части обзора приводятся литературные данные, свидетельствующие о наличии у сигма-1 рецепторов выраженной кардиопротективной активности, связанной как с мембранотропной, так и шаперонной активностью. Показано, что активированные сигма-1 рецепторы обладают выраженным антиаритмическим/антифибрилляторным действием, проявляют антиишемическую активность и в условиях патологии препятствуют развитию гипертрофии и ремоделирования левого желудочка сердца. Напротив, блокада сигма-1 рецепторов инициирует развитие злокачественных нарушений сердечного ритма, провоцирует развитие гипертрофии и ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: сигма-1 рецепторы, шапероны, агонисты, антагонисты, кардиопротекция, саркоплазматический ретикулум, IP₃-рецепторы 3-го типа, риадиноновые рецепторы 2-го типа, ионы Ca²⁺.

DOI: 10.31857/S013116462104007X

Интерес к изучению роли сигма-1 рецепторов ($\sigma 1R$) в физиологии и патологии сердечной мышцы возник в 2011 г. после публикации в журнале *Expert Opinion on Therapeutic Targets* результатов исследований *M.S. Bhuiyan* и *K. Fukunaga*, свидетельствующих о том, что уровень экспрессии мРНК $\sigma 1R$ в миокарде желудочков на порядок превышает таковой в нейронах ЦНС [1]. Кроме того, авторы этого исследования убедительно продемонстрировали, что индуцированная агонистами активация $\sigma 1R$ модулирует различные трансмембранные ионные каналы, встроенные в клеточную мембрану кардиомиоцитов, и тем самым регулирует работу сердца. Учитывая тот факт, что $\sigma 1R$ являются важным внутриклеточным образованием, поддерживающим/регулирующим функциональную активность клетки, *M.S. Bhuiyan* и *K. Fukunaga* высказали предположение о том, что потенциально агонисты $\sigma 1R$ могут рассматриваться как новая оригинальная группа лекарственных средств для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Вторая часть настоящего обзора посвящена описанию роли $\sigma 1R$ в кардиопротекции.

Влияние блокады $\sigma 1R$ на функциональную активность сердца

Роль $\sigma 1R$ в развитии патологии миокарда в настоящее время до конца не ясна. Согласно имеющимся данным, применяемые в клинике антагонисты σR s обладают достаточно широким спектром сердечно-сосудистых побочных эффектов. Наиболее полно описаны кардиотоксические эффекты антипсихотического препарата галоперидол, который является неселективным блокаторм σR s [2, 3], однако его сродство к $\sigma 2R$ более чем в 170 раз меньше, чем к $\sigma 1R$ [4]. Константа ингибирования (K_i) галоперидолом $\sigma 1R = 2.7$ нМ.

Показано, что на фоне систематической терапии галоперидолом у пациентов отмечается клинически значимое удлинение интервала QT на ЭКГ, что влечет за собой развитие злокачественных желудочковых аритмий, в том числе полиморфной желудочковой тахикардии *torsades de pointes* (тахикардия “пляска точек” или тахикардия “пируэт”), которая значительно повышает риск развития внезапной сердечной смерти [5, 6]. Как известно, галоперидол обладает сложным механизмом антипсихотического действия и помимо σR s блокирует D₂ и D₃ дофаминовые и α -адренорецепторы. Вместе с тем, маловероятно, что его аритмогенные эффекты могут быть связаны с блокадой дофаминовых рецепторов, поскольку

известно, что способностью удлинять интервал QT на ЭКГ обладают не антагонисты, а агонисты этих рецепторов [7]. Для антагонистов α -адренорецепторов и антагонистов $\sigma 2R$ аритмогенные эффекты не описаны. Таким образом, есть все основания полагать, что нарушения сердечного ритма на фоне приема галоперидола могут быть связаны с блокадой $\sigma 1R$, приводящей к нарушению/подавлению функциональной активности Ca^{2+} каналов саркоплазматического ретикулума (СПР). Такое предположение подтверждают результаты экспериментальных исследований, в которых, в частности, показано, что на фоне систематической терапии галоперидолом в предсердиях и желудочках сердца крыс значимо увеличивается экспрессия мРНК генов $\sigma 1R$ [8]. Аналогичные данные были получены этими авторами и в экспериментах *in vitro*, выполненных на изолированных кардиомиоцитах. Также в этом исследовании было показано, что на фоне терапии галоперидолом в правом и левом предсердиях сердца увеличивается экспрессия мРНК генов IP3R1 и IP3R2. Позднее эти наблюдения были подтверждены и в других исследованиях [9]. Их авторы высказывают предположение о том, что увеличение уровня экспрессии $\sigma 1R$ и IP3R может привести к нарушению гомеостаза ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах и, таким образом, способствовать изменению чувствительности сердца к аритмогенным воздействиям.

Возможен и другой механизм галоперидолопосредованного аритмогенеза. Показано, что препарат обладает способностью блокировать трансмембранные потенциалзависимые K^+ каналы hERG (Kv11.1) [10], через которые протекает быстрый выходящий K^+ ток замедленного выпрямления (*Kr*), преимущественно формирующий 3-ю фазу реполяризации кардиомиоцитов. Общеизвестно, что именно замедление формирования 3-й фазы реполяризации кардиомиоцитов ответственно за удлинение интервала QT на ЭКГ. Ранее мы сообщали о том, что агонисты $\sigma 1R$ обладают способностью блокировать hERG и тем самым подавлять *IKr* [11]. Нельзя исключить, что гиперэкспрессия $\sigma 1R$, наблюдаемая на фоне систематической терапии галоперидолом, может повлечь за собой блокаду hERG-каналов и тем самым замедлить формирование 3-й фазы реполяризации и, следовательно, вызвать удлинение интервала QT на ЭКГ.

Также из литературы известно, что галоперидол обладает выраженной цитотоксичностью, в том числе и кардиотоксичностью [12]. В первой части настоящего обзора были приведены данные о том, что $\sigma 1R$ рассматривают как уникальный белковый комплекс, выполняющий в клетке функцию “скорой помощи”, обладающий, в том числе, и цитопротекторной активностью [13, 14].

В этом контексте не исключено, что кардиотоксичность галоперидола, в той или иной мере, связана с его способностью блокировать $\sigma 1R$ в кардиомиоцитах. Также нельзя исключить, что кардиотоксичность галоперидола может вносить определенный вклад в удлинение интервала QT на ЭКГ.

В модельных экспериментах, выполненных на мышцах с коарктацией аорты, показано, что систематическая терапия галоперидолом (0.1 мг/кг, *per os*, в течение 4-х нед.) приводит к статистически значимому ($p < 0.01$) по сравнению с контрольными животными с коарктацией аорты снижению (более чем на 50%) экспрессии $\sigma 1R$ в кардиомиоцитах, а также к уменьшению ($p < 0.01$) продукции аденозинтрифосфата (АТФ) митохондриями и развитию интерстициального фиброза [15]. Согласно результатам эхокардиографических (ЭхоКГ) исследований, у крыс, получавших галоперидол, по сравнению с ложнопонирующими, фракция выброса снижается с 82 до 70% ($p < 0.01$), что, по мнению авторов, свидетельствует о том, что у животных, получавших галоперидол, развивается ремоделирование миокарда и формируется сердечная недостаточность. Помимо этого, авторы исследования отмечают, что в контрольной группе животных летальность составила 33%, тогда как в группе, получавшей галоперидол, — 86% ($p < 0.05$). В экспериментах *in vitro*, выполненных на неонатальных кардиомиоцитах крысы, показано, что галоперидол, блокируя $\sigma 1R$, усиливает ангиотензин II-индуцированную гипертрофию миокарда ($p < 0.01$), а также интенсифицирует апоптоз клеток сердца, о чем свидетельствует значимое ($p < 0.05$), по сравнению с контролем, увеличение количества TUNEL-позитивных клеток [15]. Авторы этого исследования высказали предположение о том, что гипертрофия миокарда развивается вследствие нарушения митохондриальной мобилизации ионов Ca^{2+} , вызванной потерей $\sigma 1R$ их функциональной активности, однако механизм этого феномена оставался не ясным. Позднее появились данные о том, что в основе этого процесса может лежать гиперэкспрессия микроРНК-297, приводящая к уменьшению пула функционально активных $\sigma 1R$ на мембране СПР гипертрофированных кардиомиоцитов.

Известно, что перегрузка сердца давлением, что было смоделировано в ранее приведенном исследовании, инициирует стресс СПР [16, 17]. Стресс СПР и последующая гиперпродукция активных форм кислорода (ROS) инициируют в кардиомиоцитах экспрессию неправильно свернутых/развернутых белков, таких как PERK-киназы (син. РНК-киназы протеинкиназы или PKR-подобная ER-киназа), инозитол-требующего фермента 1 альфа (IRE1 α) и транскрипционного фактора 6 (ATF6), путем отмежевания от

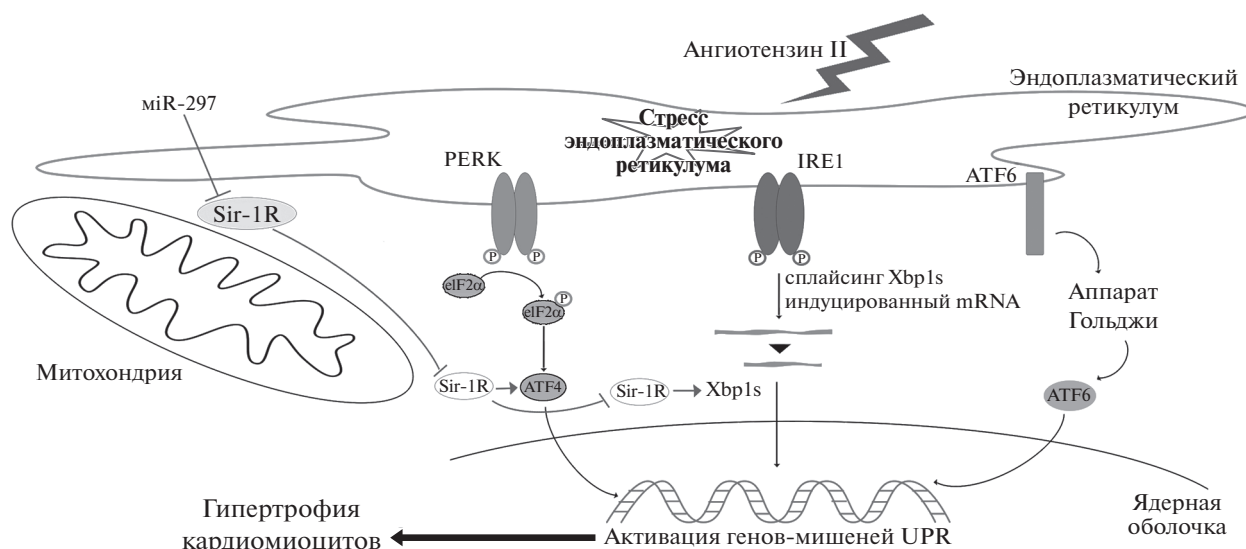


Рис. 1. Схематическое отображение роли miR-297 в развитии гипертрофии кардиомиоцитов (по [20]).
Объяснения в тексте.

них молекулярного шаперона BiP [18]. IRE1 α является одной из основных трансмембранных сигнальных молекул СПР, а его активация инициирует нетрадиционное удаление 26-основного интрона из мРНК-связывающего белка *x-box 1* (XBP1s), который является ключевым передатчиком сигнала стресса в СПР [19]. Активированный XBP1s стимулирует синтез различных белков, в том числе шаперонов СПР, компонентов деградации СПР (ERAD) и факторов транскрипции, которые облегчают расщепление белков. В модельных экспериментах на крысах, у которых гипертрофия левого желудочка сердца была вызвана коарктацией аорты, было показано, что у них, по сравнению с ложноперирированными, в кардиомиоцитах статистически значимо ($p < 0.05$) снижена экспрессия $\sigma 1R$: на 51% на уровне мРНК и на 34% на уровне белка [20]. Помимо этого, было зарегистрировано значительное увеличение (в 1.9 раза) экспрессии микроРНК-297 (miR-297). MiR – это небольшие некодирующие РНК, которые связываются с последовательностью 3'-нетранслируемой области (некодирующий участок мРНК, располагающийся на ее 3'-конце после кодирующей области; 3'-UTR) целевого гена, что влечет за собой подавление его экспрессии. Показано, что miR-297 избирательно связывается 3'-UTR областью гена $\sigma 1R$ и тем самым подавляет экспрессию $\sigma 1R$ в гипертрофированных кардиомиоцитах [20]. Также в этом исследовании было продемонстрировано, что miR-297 инициирует развитие гипертрофии миокарда не только за счет подавления экспрессии $\sigma 1R$, но и путем активации XBP1s и сопряженного с IRE1 α активирующего фактора транскрипции 4 – ATF4 (рис. 1), а блокада активности miR-297 ее специфическим

ингибитором RmiR-AN1221-SN-10 восстанавливает уровень экспрессии $\sigma 1R$ и подавляет активность прогипертрофических факторов XBP1s и ATF4.

В литературе имеется достаточное количество публикаций, подтверждающих вышеизложенное и свидетельствующих о том, что экспериментальная патология миокарда влечет за собой уменьшение пула $\sigma 1R$ в кардиомиоцитах [15, 21–23]. Так, например, в модельных экспериментах, в которых сердечную недостаточность у мышей вызывали путем коарктации аорты, показано, что у них через 4 нед. после операции экспрессия $\sigma 1R$ в кардиомиоцитах, по сравнению с ложноперирированными, была снижена более чем на 50% ($p < 0.01$) [24].

В 2019 г. были опубликованы результаты крупного экспериментального исследования, посвященного изучению влияния длительной терапии антагонистом $\sigma 1R$ – BD1047 (0.3 мг/кг, в/б, в течение 28 дней) на электрофизиологические и гистологические характеристики состояния предсердий крыс [25]. Было показано, что через 28 дней от момента начала терапии у крыс, получавших BD1047, по сравнению с контрольными, эффективный рефрактерный период кардиомиоцитов уменьшился с 36.80 ± 3.16 до 19.4 ± 2.50 мс ($p < 0.01$), также статистически значимо ($p < 0.01$) уменьшилась и длительность потенциала действия APD_{90} (длительность потенциала действия на уровне 90% фазы реполяризации PD). Если у контрольных животных программная стимуляция предсердий (50 Гц в течение 2 с) не вызвала фибрилляцию предсердий (ФП), то у крыс ($n = 10$), получавших BD1047, эпизоды ФП развивались в

80% случаев ($p < 0.01$). Анализ вариабельности сердечного ритма продемонстрировал, что у животных, получавших BD1047, усилена тоническая симпатическая активность и подавлено парасимпатическое звено вегетативной регуляции, что влечет за собой развитие симпато-вагального дисбаланса, который, как известно, является одним из триггеров ФП [25]. Согласно данным гистологических и молекулярных исследований, у крыс, получавших BD1047, развивается интенсивный фиброз миокарда предсердий, а иммуноблоттинг свидетельствует о том, что в кардиомиоцитах значимо ($p < 0.01$) снижена экспрессия коннексина Cx40. В настоящее время фиброз миокарда предсердий рассматривается как ключевой субстрат для развития ФП, обеспечивающий структурное ремоделирование предсердий, приводящее к замедлению распространения нервного импульса и/или возникновению петли ринентри [26]. Cx40 считается наиболее важным коннексином, экспрессируемым в предсердии, а его потеря тесно связана с замедлением проводимости, обеспечивающим аномальный субстрат для поддержания ФП [27].

Таким образом, основываясь на имеющихся литературных данных, можно говорить о том, что длительная блокада $\sigma 1R$ влечет за собой развитие злокачественных наджелудочковых и желудочковых нарушений сердечного ритма, инициирует гипертрофию и ремоделирование сердца, приводящие к развитию сердечной недостаточности. Помимо этого, показано, что в условиях сердечной недостаточности экспрессия $\sigma 1R$ в кардиомиоцитах значимо снижается.

Это заключение подтверждают результаты недавно опубликованного исследования, выполненного на нокаутных по $\sigma 1R$ мышах, согласно которому, у них, в отличие от интактных животных, развивается прогрессирующая систолическая дисфункция, приводящая к снижению фракции укорочения и фракции выброса, сопровождающаяся по данным гистохимических исследований фиброзом миокарда, отложением коллагена, а также увеличением содержания экстрацеллюлярного белка периостина, который, как известно, оказывает повреждающее действие на кардиомиоциты, что, в свою очередь, приводит к нарушению их сократительной способности и последующей гибели, т.е. периостин провоцирует развитие ХСН. Ультраструктурный анализ показал, что у нокаутных по $\sigma 1R$ животных кардиомиоциты неправильной формы, количество митохондрий в них снижено, митохондрии увеличены в размерах и содержат аномальные кристы. Также в этом исследовании продемонстрировано, что у нокаутных по $\sigma 1R$ животных нарушена экспрессия митохондриальных регуляторных белков и существенно снижены показатели, отражающие дыхательную функцию митохондрий [28].

Роль $\sigma 1R$ в кардиопротекции

Начиная с 2007 г., сотрудниками Университета Тохоку (Япония) и НИИ фармакологии имени В.В. Закусова (Россия) проводятся систематические экспериментальные исследования по изучению возможности использования агонистов $\sigma 1R$ в качестве кардиопротективных лекарственных средств.

В качестве агонистов $\sigma 1R$ японские исследователи используют селективный ингибитор обратного захвата серотонина антидепрессант флувоксамин [21–23], константа связывания которого с $\sigma 1R = 36$ нМ [29], а также эндогенный агонист этих рецепторов дегидроэпиандростерон (DHEA) [30, 31].

Японские исследователи в модельных экспериментах, выполненных на подвергнутых билатеральной овариэктомии самках крыс, у которых сердечную недостаточность воспроизводили путем коарктации брюшной аорты между правой и левой почечными артериями, изучали кардиопротективные эффекты агониста $\sigma 1R$ флувоксамина. Препарат (0.5 и 1.0 мг/кг) вводили *per os* с первого дня после коарктации аорты в течение 4-х нед. [32]. Овариэктомию проводили, исходя из ранее полученных авторами данных, свидетельствующих о том, что эта манипуляция на фоне коарктации брюшной аорты значимо ускоряет формирование и утяжеляет течение сердечной недостаточности, а также интенсифицирует развитие патологического ремоделирования миокарда, что, по их мнению, связано с аномальной активностью в кардиомиоцитах протеинкиназы В (Akt) и эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [33]. Показано, что у животных, получавших флувоксамин, уровень экспрессии $\sigma 1R$ значимо выше, чем у контрольных животных (для дозы 0.5 мг/кг $p < 0.05$, а для дозы 1.0 мг/кг $p < 0.01$). Помимо этого было продемонстрировано, что у животных, получавших флувоксамин (1.0 мг/кг), значимо ($p < 0.001$) ниже интенсивность гипертрофии миокарда, а инотропная функция левого желудочка выше ($p < 0.001$). Также на фоне терапии флувоксамином (1.0 мг/кг) в кардиомиоцитах левого желудочка значимо восстанавливалась активность eNOS ($p < 0.01$) и Akt ($p < 0.01$). Антагонист $\sigma 1R$ – NE-100 (1 мг/кг) полностью блокировал кардиопротективное действие флувоксамина. Восстановление, обусловленное активацией $\sigma 1R$ PI3K/Akt/eNOS сигнального пути, представляется достаточно важным, поскольку известно, что этот сигнальный каскад играет одну из ключевых ролей в регуляции/подавлении процессов апоптоза [34, 35].

Практически аналогичные данные были получены и при оценке результатов экспериментальной терапии агонистом $\sigma 1R$ – DHEA (15 и 30 мг/кг; *per os*, в течение 14 дней) самок крыс, подвергну-

тых овариэктомии и коарктации брюшной аорты [36].

В эксперименте, построенном по аналогичному плану, что и эксперименты по изучению кардиопротективного действия флувоксамина и DHEA, были изучены кардиопротективные эффекты селективного агониста $\sigma 1R$ (+)-пентазоцина (0.5 и 1.0 мг/кг; в/б, в течение 14 дней). Было показано, что он также как и флувоксамин, и DHEA, восстанавливает сниженную экспрессию $\sigma 1R$, уменьшает интенсивность гипертрофии и ремоделирования левого желудочка сердца, повышает его инотропную функцию [37]. Помимо этого было показано, что если у контрольных животных с коарктацией аорты экспрессия $\sigma 1R$ в кардиомиоцитах левого желудочка была значимо снижена, то экспрессия IP3R2 была значимо выше ($p < 0.01$). Систематическая терапия (+)-пентазоцином препятствовала гиперэкспрессии IP3R2 и восстанавливала физиологическое соотношение $\sigma 1R$ /IP3R2. Авторы полагают, что восстановление баланса между $\sigma 1R$ /IP3R2 на фоне терапии (+)-пентазоцином коррелирует с его кардиопротективной активностью.

Уровень экспрессии RyR2 у контрольных животных, в отличие от уровня экспрессии IP3R2, не изменялся, однако уменьшение экспрессии $\sigma 1R$ привело к снижению их регулирующего влияния на функциональную активность RyR2, что и реализовалось в резком увеличении RyR2-опосредованного выброса ионов Ca^{2+} из депо СПР в цитоплазму кардиомиоцитов. Увеличение уровня экспрессии $\sigma 1R$ на фоне терапии (+)-пентазоцином приводило к восстановлению их ко-локализации с RyR2 на мембране СПР, что, в свою очередь, и препятствовало перегрузке ионами Ca^{2+} цитозоля кардиомиоцитов. Антагонист $\sigma 1R$ – NE-100 (1 мг/кг) полностью блокировал все вышеприведенные эффекты (+)-пентазоцина.

Поскольку известно, что и гиперэкспрессия IP3R2, и дисрегуляция RyR2 влекут за собой как утечку ионов Ca^{2+} из депо СПР, так и нарушение энергопродуцирующей функции митохондрий, и, следовательно, активируют внутриклеточные сигнальные пути, которые способствуют развитию гипертрофии, инициируют развитие нарушений сердечного ритма и ремоделирование левого желудочка сердца и последующее развитие сердечной недостаточности [38, 39], авторы этого исследования логически заключили, что в основе кардиопротективного действия агонистов $\sigma 1R$ лежит их способность восстанавливать IP3R2-опосредованную митохондриальную продукцию АТФ и подавлять RyR2-опосредованную утечку ионов Ca^{2+} из СПР.

С точки зрения теории возможен еще один механизм кардиопротективного действия агонистов $\sigma 1R$.

Нейротрофический фактор мозга (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), относится к нейротрофинам – веществам, стимулирующим и поддерживающим развитие нейронов. BDNF, также как $\sigma 1R$, синтезируется и локализуется на мембране СПР, при стрессе СПР оказывает протективное действие посредством активации специфических для него TrkB-рецепторов, а также принимает участие в поддержании гомеостаза ионов Ca^{2+} в цитоплазме нейронов [40–43]. Показано, что агонисты $\sigma 1R$ регулируют уровень экспрессии BDNF и сопряженные с ним сигнальные пути [44, 45]. В частности, $\sigma 1R$ потенцируют в кортикальных нейронах BDNF-индуцированную активацию сигнального пути PLC γ /IP3/ Ca^{2+} , который, как известно, играет важную роль в поддержании нормальной функциональной активности клеток [44].

В литературе также имеются данные о том, что BDNF играет важную роль в поддержании функциональной активности миокарда. Так например, показано, что у нокаутных по BDNF мышей, по сравнению с интактными, значимо больше площадь инфаркта миокарда ($p < 0.05$), а инотропная функция левого желудочка ниже ($p < 0.01$) [46]. В этом же исследовании аналогичные результаты были получены и у нокаутных по TrkB-рецепторам мышей. Напротив, BDNF, введенный интракардиально крысам за сутки до воспроизведения инфаркта миокарда, препятствовал снижению инотропной функции сердца (фракция выброса: ложнооперированные – 82%, контроль инфаркт 50% – $p < 0.001$, инфаркт + BDNF 74% – $p < 0.01$) и развитию постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца, а также способствовал уменьшению площади инфаркта ($p < 0.05$) [47]. Кроме того, было показано, что в кардиомиоцитах животных, получавших BDNF, уровень экспрессии гена мРНК каспазы-3 был снижен ($p < 0.05$) по сравнению контролем, а Bcl-2 – повышен ($p < 0.001$), что свидетельствует о том, что BDNF в условиях инфаркта миокарда препятствует апоптозу кардиомиоцитов. Согласно клиническим наблюдениям, у пациентов с острым коронарным синдромом уровень BDNF в плазме крови по сравнению со здоровыми людьми существенно ниже ($p < 0.05$) [48].

В экспериментах на крысах показано, что систематическая терапия (в течение 2-х нед.) высокоселективным агонистом $\sigma 1R$ кутамезином (SA4503, 1 мг/кг, в/б), который инициирует активацию $\sigma 1R$ посредством его диссоциации от шаперона BiP, приводила к двукратному статистически значимому ($p < 0.05$) повышению уровня BDNF в гиппокампе [49].

В экспериментах *in vitro*, выполненных на культуре клеток нейробластомы крысы B104, показано, что агонист $\sigma 1R$ кутамезин потенцирует превращение предшественника BDNF (proBDNF) в зрелый BDNF и усиливает секрецию зрелого BDNF во внеклеточное пространство [50]. Антагонист $\sigma 1R$ – NE 100 (1.0 мг/кг) полностью блокирует BDNF-позитивное действие кутамезина. Авторы высказывают предположение о том, что поскольку $\sigma 1R$, локализованные преимущественно на мембране СПР, регулируют экспрессию BDNF, то они могут ингибировать его агрегацию, индуцированную стрессом СПР, который, как известно, играет одну из ключевых ролей в патогенезе не только неврологических, но и сердечно-сосудистых заболеваний.

Поскольку известно, что в условиях ишемического повреждения миокарда в кардиомиоцитах значительно снижается экспрессия BDNF, приводящая, как было отмечено ранее, к увеличению площади ишемического повреждения, ремоделированию левого желудочка сердца и апоптозу клеток сердца, есть все основания полагать, что стимуляция экспрессии BDNF в клетках сердца агонистами $\sigma 1R$ может внести существенный вклад в их кардиопротективное действие.

Таким образом, можно говорить о том, что согласно результатам исследований, проведенных японскими авторами, систематическая экспериментальная терапия агонистами $\sigma 1R$ в условиях перегрузки сердца давлением препятствует развитию гипертрофии и ремоделированию миокарда и поддерживает его инотропную функцию, что свидетельствует о том, что агонистам $\sigma 1R$ присуща кардиопротективная активность.

Отечественные исследователи в качестве агониста $\sigma 1R$ используют анксиолитик фабомотизол (афобазол), который согласно данным экспериментов *in vitro* активизирует $\sigma 1R$ в концентрации 5.9×10^{-6} М [13].

В опытах на животных (кошки, крысы) с интактным миокардом было показано, что фабомотизол в дозах 0.5–5.0 мг/кг (в/в) не оказывает какого-либо влияния на основные показатели деятельности сердца и гемодинамики. При увеличении дозы препарата до 10 мг/кг в первые 5–20 мин отмечается незначительное и обратимое снижение АД и урежение ЧСС (порядка 5–7%), что свидетельствует о том, что препарат в указанных дозах гемодинамически нейтрален.

При изучении спектра антиаритмической активности фабомотизола на скрининговых моделях нарушения сердечного ритма было показано, что препарат обладает выраженным антиаритмическим и противofiбрилляторным действием [51, 52].

В модельных экспериментах ваготонической фибрилляции предсердий (ФП) у кошек было по-

казано, что фабоматизол (7.5 мг/кг в/в) в 7 из 8 случаев предотвращал развитие ваготонической ФП [53]. Эти результаты согласуются с клиническими наблюдениями, в которых у 65 пациентов было показано, что фабоматизол уменьшает как частоту, так и длительность пароксизмов ФП [54]. Наличие способности у агонистов $\sigma 1R$ предотвращать ФП было продемонстрировано и в ряде экспериментальных исследований. Например, было показано, что систематическая экспериментальная терапия агонистом $\sigma 1R$ соединением SA4503 препятствует развитию ФП у крыс с депрессией [55].

Препарат проявляет высокую антифибрилляторную активность и на моделях, воспроизводящих реперфузионную фибрилляцию желудочков сердца. Так, в опытах на наркотизированных кошках, в условиях 30-минутной окклюзии и дальнейшей реперфузии коронарной артерии, были получены следующие результаты: в контрольной серии опытов фибрилляция желудочков возникла у 6 животных из 10, тогда как у 12 животных, получавших фабомотизол (5 мг/кг в/в), фибрилляции желудочков ни в одном случае не развивалась [56].

Есть все основания полагать, что антиаритмическая/антифибрилляторная активность фабомотизола реализуется на уровне сердечной мышцы, поскольку показано, что антифибрилляторное действие препарата проявляется и у животных с денервированным миокардом [52]. Согласно литературным данным, в основе антиаритмической активности препарата лежит его агонистическое влияние в отношении $\sigma 1R$: в экспериментах на крысах показано, что на фоне предварительного введения неселективного антагониста σR s галоперидола антифибрилляторное действие фабомотизола не реализуется [57].

По всей видимости, в основе антифибрилляторной активности препарата лежит его способность подавлять очаги аномальной деполяризации в предсердиях, поскольку с помощью множественного картирования электрического поля сердца у крыс с острым инфарктом миокарда (ОИМ) было показано, что у получавших фабомотизол (15 мг/кг, в/в) животных, по сравнению с контрольными с ОИМ, не происходит изменения временных показателей деполяризации субэпикарда предсердий ($p < 0.05$): начала деполяризации эпикарда предсердий; перехода волны возбуждения от правого к левому предсердию ($p < 0.03$); окончания деполяризации предсердий ($p < 0.05$).

На разработанной нами трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии (АКМП), которая развивается у крыс через 24 нед. систематического приема алкоголя [58], изучили молекулярные механизмы, лежащие в основе антиаритмического действия фабомотизола. Выбор

этой модели был обусловлен тем, что, как следует из большого числа экспериментальных и клинических данных, при этой патологии крайне высок риск развития злокачественных нарушений сердечного ритма [59–62]. Было показано, что систематическая экспериментальная терапия фабомотизолом (15 мг/кг, в/б, ежедневно, в течение 28 дней, начиная с 25-ой нед. алкоголизации) приводит к статистически значимому, по сравнению с алкоголизированным контролем, снижению экспрессии мРНК генов ключевых рецепторов и белков, ответственных за поддержание в кардиомиоцитах гомеостаза ионов Ca^{2+} и регуляцию их ритмической активности: регуляторных белков *Eras1* ($p = 0.02$) и *Eras2* ($p = 0.02$), регуляторного белка кальмодулина ($p = 0.00002$), генов инозитол-1,4,5-трифосфатных рецепторов 1-го, 2-го и 3-го типов – *IP3R1* ($p = 0.037$), *IP3R2* ($p = 0.006$) и *IP3R3* ($p = 0.001$), и генов *RyR2* ($p = 0.032$). Известно, что в кардиомиоцитах *RyR2*, а также *IP3Rs*, расположенные на наружной мембране СПР, регулируют поступление ионов Ca^{2+} в цитозоль кардиомиоцитов, что играет ключевую роль в регуляции их ритмической активности [63], а их гиперэкспрессия, также как гиперэкспрессия регуляторного белка *Eras2* [64], увеличивает риск развития злокачественных нарушений ритма сердца.

Таким образом, результаты молекулярных исследований позволяют высказать предположение о том, что антиаритмические эффекты агониста $\sigma 1R$ фабомотизола могут быть связаны с его способностью препятствовать развитию/подавлять стресс СПР, а также восстанавливать гомеостаз ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах. Также следует отметить, что результаты, полученные в этой серии экспериментов, практически полностью согласуются с результатами исследований японских исследователей, которые в модельных экспериментах, воспроизводящих гипертрофию миокарда перегрузкой давлением, показали, что длительная терапия агонистом $\sigma 1R$ (+)-пентазоцином препятствует развитию стресса СПР за счет оптимизации уровня экспрессии в кардиомиоцитах *RyR2* и *IP3R2*, экспрессия которых в условиях патологии значимо возрастает [37].

Помимо антиаритмической активности, фабомотизол обладает и выраженным антиишемическим действием. На модели субэндокардиальной ишемии миокарда у крыс, вызываемой изопротеренолом, было показано, что фабомотизол (10 мг/кг в/в), так же как и эталонный для этой модели антагонист ионов Ca^{2+} верапамил (1 мг/кг в/в), статистически значимо ($p < 0.05$) уменьшает депрессию сегмента ST на ЭКГ. Галоперидол (0.5 мг/кг в/в) блокировал противоишемический эффект фабомотизола, но не влиял на антиишемическое действие верапамила [65], что также

подтверждает вышеприведенные данные о том, что кардиопротективное действие фабомотизола связано с его родством с $\sigma 1R$.

В модельных экспериментах, воспроизводящих ОИМ у крыс, показано, что систематическая экспериментальная терапия фабомотизолом (10 мг/кг/сут, в течение 7 дней) в значительной степени защищает миокард от ишемического повреждения и уменьшает интенсивность постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца [66]. Схожие результаты были получены и в других близких по дизайну исследованиях [67, 68]. Также на модели ОИМ было показано, что систематическая экспериментальная терапия фабомотизолом (15 мг/кг/сут, в течение 14 дней), по сравнению с контролем статистически значимо ($p = 0.019$) подавляет экспрессию индуцибельной NO-синтазы (*iNOS*) в ишемизированном миокарде [69]. Эти данные хорошо согласуются с результатами исследований, полученными при изучении нейропротективной активности агонистов σ_1 -рецепторов в экспериментах как *in vivo*, так и *in vitro*, свидетельствующими о том, что их протективная активность в значительной мере связана со способностью подавлять экспрессию индуцибельной NO-синтазы (*iNOS*) и тем самым в условиях ишемии защищать нейроны от свободнорадикальной агрессии [70, 71].

В экспериментах, выполненных на разработанной нами трансляционной модели ХСН у крыс [72], которая развивается через 90 дней после воспроизведения переднего трансмурального инфаркта миокарда, были изучены кардиопротективные эффекты длительной экспериментальной терапии фабомотизолом (15 мг/кг, в/б, ежедневно, в течение 28 дней, начиная с 91-го дня после воспроизведения инфаркта миокарда) [73]. При проведении ЭхоКГ-исследований было продемонстрировано, что фабомотизол уменьшает интенсивность ремоделирования левого желудочка сердца и способствует восстановлению инотропной функции левого желудочка. Так, например, если у контрольных животных конечно-систолический размер левого желудочка сердца за период с 91-го по 120-й день после воспроизведения инфаркта увеличился с 4.26 ± 0.29 до 4.35 ± 0.36 мм, то у крыс, получавших фабомотизол, он уменьшился с 4.12 ± 0.32 до 3.78 ± 0.21 мм. Фракция выброса левого желудочка сердца, отражающая его инотропную функцию у контрольных животных, за этот период уменьшилась с 58.2 ± 4.6 до $55.5 \pm 3.2\%$, тогда как у животных, получавших фабомотизол, она увеличилась с 54.3 ± 5.5 до $64.8 \pm 3.4\%$ ($p = 0.001$). Согласно данным молекулярных исследований у животных, на фоне фабомотизола, статистически значимо ($p < 0.05$) по сравнению как с ложнооперированными, так и контрольными животными с инфарктом в биоптатах миокарда левого желудочка

сердца увеличилась (более чем на 30%) экспрессия мРНК генов $\sigma 1R$, что позволяет высказать предположение об активизации в кардиомиоцитах сопряженных с $\sigma 1R$ внутриклеточных сигнальных путей, ответственных за активацию репаративных процессов: восстановление гомеостаза ионов Ca^{2+} , стабилизацию функциональной активности трансмембранных потенциалзависимых ионных каналов, снижение стресса СПР, улучшение энергообразующей функции митохондрий и т.д.

Помимо этого, у животных, получавших фабомотизол, по сравнению с контрольными, в миокарде была статистически значимо ($p < 0.05$) снижена экспрессия мРНК генов ангиотензиновых (AT1R) и глюкокортикоидных (GR) рецепторов.

Известно, что в постинфарктном периоде активация AT1R влечет за собой развитие гипертрофии кардиомиоцитов, стимулирует синтез внеклеточного матрикса, гиперплазия гладкомышечных клеток коронарных артерий и увеличение их жесткости [74], что во многом связано с их способностью инициировать экспрессию трансформирующего фактора роста β (TGF β 1) [75]. Активация TGF β 1 увеличивает транслокацию белков Smad в ядро и транскрипцию генов таких белков как коллаген, фибронектин и фактор роста соединительной ткани (CTGF) и, как следствие этого, развитие гипертрофии последующего ремоделирования левого желудочка сердца.

В биоптатах миокарда контрольных животных наблюдается двукратное увеличение экспрессии глюкокортикоидных рецепторов (GR). Роль глюкокортикоидов в развитии сердечной патологии в настоящее время не ясна [76], однако показано, что в кардиомиоцитах они проявляют высокую аффинность к минералокортикоидным рецепторам – MR [77]. Это обусловлено тем, что в кардиомиоцитах экспрессируется 11β -гидроксистероиддегидрогеназа типа 1 (11 β -HSD1), которая регенерирует активный кортизол/кортикостерон из инертного кортизона/11-дегидрокортикостерона и практически отсутствует 11β -HSD2 изоформа фермента, превращающая эндогенные глюкокортикоиды в их неактивный метаболит [78]. Это указывает на то, что в сердце эндогенные глюкокортикоиды могут быть преобладающим лигандом и для MR [78]. Авторы полагают, что в кардиомиоцитах в нормальных условиях глюкокортикоиды, связывающиеся с MR, имеют ограниченную транскрипционную активность, но при патологических состояниях транскрипционная активность глюкокортикоидов, опосредованная через MR, резко возрастает. В частности, показано, что в постинфарктном периоде активация сопряженных с MR сигнальных путей влечет за собой снижение инотропной функции миокарда, инициирует тахикардию и фиброз миокарда, а

также повышает экспрессию провоспалительных цитокинов [78].

Результаты этих экспериментов практически полностью совпадают с данными, полученными на трансляционной модели ХСН при профилактической терапии фабомотизолом (15 мг/кг, в/б, ежедневно, в течение 15-и дней) начиная с 1-го дня после воспроизведения инфаркта миокарда [79].

Немаловажно и то, что в плазме крови животных, получавших фабомотизол, уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) статистически значимо ниже ($p = 0.0004$), чем у контрольных крыс, и практически не отличается от такового у интактных животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные позволяют говорить о том, что $\sigma 1R$ играют одну из ключевых ролей в поддержании функциональной активности сердечной мышцы. Они оптимизируют работу трансмембранных ионных каналов, под их контролем находится гомеостаз ионов Ca^{2+} и процессы электромеханического сопряжения кардиомиоцитов, а благодаря своей шаперонной активности они контролируют процессы поступления ионов Ca^{2+} в митохондрии и тем самым обеспечивают энергетические потребности клеток сердца. В условиях патологии активированные $\sigma 1R$ проявляют антиаритмическую/антифибрилляторную активность, реализуемую как путем блокады аномальной активности трансмембранных ионных каналов, так и путем стресс-протективного действия в отношении СПР. Со способностью $\sigma 1R$ препятствовать/подавлять стресс СПР, во многом связано и их антиишемическое действие, а также способность предотвращать развитие патологического ремоделирования левого желудочка сердца. Напротив, блокада $\sigma 1R$ инициирует развитие злокачественных нарушений сердечного ритма, провоцирует развитие гипертрофии и ремоделирования миокарда.

Приведенные данные подтверждают результаты опубликованного в декабре 2019 г. системного анализа, посвященного роли $\sigma 1R$ в кардиопротекции, из которого следует, что $\sigma 1R$ являются крайне перспективной биомишенью для создания оригинальных кардиопротективных лекарственных средств [80].

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bhuiyan M.S., Fukunaga K.* Targeting sigma-1 receptor signaling by endogenous ligands for cardioprotection // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2011. V. 15. № 2. P. 145.
2. *Bowen W.D., Moses E.L., Tolentino P.J., Walker J.M.* Metabolites of haloperidol display preferential activity at sigma receptors compared to dopamine D-2 receptors // *Eur. J. Pharmacol.* 1990. V. 177. № 3. P. 111.
3. *Matsumoto R.R., Pouw B.* Correlation between neuroleptic binding to sigma(1) and sigma(2) receptors and acute dystonic reactions // *Eur. J. Pharmacol.* 2000. V. 40. № 2. P. 155.
4. *Klouz A., Loueslati M.H., Daghfous R., Morin D.* Are sigma receptors implicated in ischemic injury? // *Therapie.* 2001. V. 56. № 5. P. 557.
5. *Wu C.S., Tsai Y.T., Tsai H.J.* Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nation-wide case-crossover study // *J. Am. Heart. Assoc.* 2015. V. 4. № 2. P. e001568.
6. *Huikuri H.V.* Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death // *J. Am. Heart. Assoc.* 2015. V. 4. № 2. P. e001894.
7. *Gomez M.J., Rousseau G., Nadeau R. et al.* Functional and autoradiographic characterization of dopamine D2-like receptors in the guinea pig heart // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2002. V. 80. № 6. P. 578.
8. *Novakova M., Sedlakova B., Sirova M. et al.* Haloperidol increases expression of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in rat cardiac atria, but not in ventricles // *Gen. Physiol. Biophys.* 2010. V. 29. № 4. P. 381.
9. *Stracina T., Slaninova I., Polanska H. et al.* Long-term haloperidol treatment prolongs QT interval and increases expression of sigma 1 and IP3 receptors in guinea pig hearts // *Tohoku. J. Exp. Med.* 2015. V. 236. № 3. P. 199.
10. *Suessbrich H., Schönherr R., Heinemann S.H. et al.* The inhibitory effect of the antipsychotic drug haloperidol on HERG potassium channels expressed in *Xenopus* oocytes // *Br. J. Pharmacol.* 1997. V. 120. № 5. P. 968.
11. *Crottès D., Martial S., Rapetti-Mauss R. et al.* Sig1R protein regulates hERG channel expression through a post-translational mechanism in leukemic cells // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 32. P. 27947.
12. *Raudenska M., Gumulec J., Babula P. et al.* Haloperidol cytotoxicity and its relation to oxidative stress // *Mini-Rev. Med. Chem.* 2013. V. 13. № 14. P. 1993.
13. *Середенин С.Б., Воронин М.В.* Нейрорецепторные механизмы действия афобазола // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2009. Т. 72. № 1. С. 3.
14. *Katz J.L., Hong W.C., Hiranita T., Su T.P.* A role for sigma receptors in stimulant self-administration and addiction // *Behav. Pharmacol.* 2016. V. 27. № 2–3 (Spec Issue). P. 100.
15. *Shinoda Y., Tagashira H., Bhuiyan M.S. et al.* Haloperidol aggravates transverse aortic constriction-induced heart failure via mitochondrial dysfunction // *J. Pharmacol. Sci.* 2016. V. 131. № 3. P. 172.
16. *Shimizu I., Minamino T.* Physiological and pathological cardiac hypertrophy // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016. V. 97. P. 245.
17. *Zhao G.L., Yu L.M., Gao W.L. et al.* Berberine protects rat heart from ischemia/reperfusion injury via activating JAK2/STAT3 signaling and attenuating endoplasmic reticulum stress // *Acta. Sin.* 2016. V. 37. № 3. P. 354.
18. *Liu M.Q., Chen Z., Chen L.X.* Endoplasmic reticulum stress: a novel mechanism and therapeutic target for cardiovascular diseases // *Acta Pharmacol. Sin.* 2016. V. 37. № 4. P. 425.
19. *Li X., Han F., Shi Y.* IRE1alpha-XBP1 pathway is activated upon induction of single prolonged stress in rat neurons of the medial prefrontal cortex // *J. Mol. Neurosci.* 2015. V. 57. № 1. P. 63.
20. *Bao Q., Zhao M., Li Chen L. et al.* MicroRNA-297 promotes cardiomyocyte hypertrophy via targeting sigma-1 receptor // *Life Sci.* 2017. V. 175. P. 1.
21. *Tagashira H., Bhuiyan M.S., Shioda N., Fukunaga K.* Fluvoxamine rescues mitochondrial Ca²⁺ transport and ATP production through σ_1 -receptor in hypertrophic cardiomyocytes // *Life Sci.* 2014. V. 95. № 2. P. 89.
22. *Bhuiyan M.S., Tagashira H., Fukunaga K.* Crucial interactions between selective serotonin uptake inhibitors and sigma-1 receptor in heart failure // *J. Pharmacol. Sci.* 2013. V. 121. № 3. P. 177.
23. *Tagashira H., Matsumoto T., Taguchi K. et al.* Vascular endothelial σ_1 -receptor stimulation with SA4503 rescues aortic relaxation via Akt/eNos signaling in ovariectomized rats with aortic banding // *Circ. J.* 2013. V. 77. № 11. P. 2831.
24. *Tagashira H., Bhuiyan M.S., Shioda N. et al.* Sigma-1 receptor stimulation with fluvoxamine ameliorates aortic constriction-induced myocardial hypertrophy and dysfunction in mice // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010. V. 299. № 5. P. H1535.
25. *Ye T., Liu X., Qu C. et al.* Chronic inhibition of the sigma-1 receptor exacerbates atrial fibrillation susceptibility in rats by promoting atrial remodeling // *Life Sci.* 2019. V. 235. P. 116837.
26. *Koduri H., Ng J., Cokic I. et al.* Contribution of fibrosis and the autonomic nervous system to atrial fibrillation electrograms in heart failure // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012. V. 5. № 4. P. 640.
27. *Gemel J., Levy A.E., Simon A.R. et al.* Connexin40 abnormalities and atrial fibrillation in the human heart // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2014. V. 76. P. 159.
28. *Abdullah C.S., Alam S., Aishwarya R.* Cardiac dysfunction in the sigma 1 receptor knockout mouse associated with impaired mitochondrial dynamics and bioenergetics // *J. Am. Heart. Assoc.* 2018. V. 7. № 20. P. 1.
29. *Narita N., Hashimoto K., Tomitaka S., Minabe Y.* Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of sigma receptors in rat brain // *Eur. J. Pharmacol.* 1996. V. 307. № 1. P. 117.
30. *Tagashira H., Bhuiyan M.S., Shioda N., Fukunaga K.* Distinct cardioprotective effects of 17 β -estradiol and dehydroepiandrosterone on pressure-overload-induced hypertrophy in ovariectomized female rats // *Menopause.* 2011. V. 18. № 12. P. 1317.
31. *Bhuiyan M.S., Tagashira H., Fukunaga K.* Dehydroepiandrosterone-mediated stimulation of sigma-1 receptor activates Akt-eNOS signaling in the thoracic aorta of

- ovariectomized rats with abdominal aortic banding // *Cardiovasc. Ther.* 2011. V. 29. № 4. P. 219.
32. *Bhuiyan M.S., Tagashira H., Shioda N. et al.* Targeting sigma-1 receptor with fluvoxamine ameliorates pressure-overload-induced hypertrophy and dysfunctions // *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2010. V. 14. № 10. P. 1009.
 33. *Bhuiyan M.S., Shioda N., Fukunaga K.* Ovariectomy augments overload-induced associated with changes in Akt and nitric oxide synthase signaling pathways in female rats // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 293. № 6. P. 1606.
 34. *He F., Xu B.L., Chen C. et al.* A suppresses ischemia/reperfusion-induced myocardial apoptosis in mice via activating PI3K/Akt/eNOS signaling pathway // *Acta Pharmacol. Sin.* 2016. V. 37. № 6. P. 763.
 35. *Sun Y., Jiang C., Jiang J., Qiu L.* Dexmedetomidine protects mice against myocardium ischaemic/reperfusion injury by activating an AMPK/PI3K/Akt/eNOS pathway // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2017. V. 44. № 9. P. 946.
 36. *Bhuiyan M.S., Fukunaga K.* Stimulation sigma-1 receptor signaling dehydroepiandrosterone ameliorates hypertrophy and dysfunctions in ovariectomized rats // *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2009. V. 13. № 11. P. 1253.
 37. *Tagashira H., Bhuiyan M.S., Fukunaga K.* Diverse regulation of IP3 and ryanodine receptors by pentazocine through σ 1-receptor in cardiomyocytes // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013. V. 305. № 8. P. H1201.
 38. *Nakayama H., Bodi I., Maillet M. et al.* The IP3 receptor regulates cardiac hypertrophy in response to select stimuli // *Circ. Res.* 2010. V. 107. № 5. P. 659.
 39. *Zou Y., Liang Y., Gong H. et al.* Ryanodine receptor type 2 is required for the development of pressure overload-induced cardiac hypertrophy // *Hypertension.* 2011. V. 58. № 6. P. 1099.
 40. *Hashimoto K.* Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression // *Prog. Neurobiol.* 2013. V. 100. P. 15.
 41. *Qiu B., Hu S., Liu L. et al.* CART attenuates stress response induced by cerebral ischemia and reperfusion through upregulating synthesis and secretion // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013. V. 436. № 4. P. 655.
 42. *Mizoguchi Y., Monji A.* Microglial Intracellular Ca^{2+} Signaling in Synaptic Development and its Alterations in Neurodevelopmental Disorders // *Front. Cell. Neurosci.* 2017. V. 11. Article 69. P. 1.
 43. *Mattson M.P.* Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008. V. 1144. P. 97.
 44. *Yagasaki Y., Numakawa T., Kumamaru E. et al.* Chronic antidepressants potentiate via sigma-1 receptors the brain-derived neurotrophic factor-induced signaling for glutamate release // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. № 18. P. 12941.
 45. *Penas C., Pascual-Font A., Mancuso R. et al.* Sigma receptor agonist 2-(4-morpholinethyl)1 phenylcyclohexanecarboxylate (Pre084) increases GDNF and BiP expression and promotes neuroprotection after root avulsion injury // *J. Neurotrauma.* 2011. V. 28. № 5. P. 831.
 46. *Okada S., Yokoyama M., Toko H. et al.* Brain neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via central nervous system-mediated pathway // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. V. 32. № 8. P. 1902.
 47. *Hang P., Zhao J., Cai B. et al.* Brain neurotrophic factor regulates TRPC3/6 channels and protects against myocardial infarction in rodents // *Int. J. Biol. Sci.* 2015. V. 11. № 5. P. 536.
 48. *Manni L., Nikolova V., Vyagova D. et al.* Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes // *Int. J. Cardiol.* 2005. V. 102. № 1. P. 169.
 49. *Kikuchi-Utsumi K., Nakaki T.* Chronic treatment with a selective ligand for the sigma-1 receptor chaperone, SA4503, up-regulates BDNF protein levels in the rat hippocampus // *Neurosci. Lett.* 2008. V. 440. № 1. P. 19.
 50. *Fujimoto M., Hayashi T., Urfer R. et al.* Sigma-1 receptor chaperones regulate the secretion of brain-derived neurotrophic factor // *Synapse.* 2012. V. 66. № 7. P. 630.
 51. *Крыжановский С.А., Столярук В.Н., Вититнова М.Б. и др.* Плейотропные (кардиотропные) эффекты анксиолитика афобазола (обзор экспериментальных исследований) // *Терапевт.* 2012. № 1. С. 32.
 52. *Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Цорин И.Б., Крыжановский С.А.* Изучение противofибрилляторной активности афобазола у животных с интактным и денервированным миокардом // *Вестн. РАМН.* № 4. С. 45.
 53. *Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Цорин И.Б., Крыжановский С.А.* Оценка эффективности афобазола на модели ваготонической фибрилляции предсердий // *Вестн. РАМН.* 2010. № 4. С. 49.
 54. *Татарский Б.А., Бисерова И.Н.* Использование афобазола при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий // *РМЖ.* 2007. Т. 15. № 9. С. 760.
 55. *Liu X., Qu C., Yang H. et al.* Chronic stimulation of the sigma-1 receptor ameliorates autonomic nerve dysfunction and atrial fibrillation susceptibility in a rat model of depression // *J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018. V. 315. № 6. P. H1521.
 56. *Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Крыжановский С.А.* Изучение эффектов афобазола на модели реперфузионных аритмий // *Вестн. РАМН.* 2010. № 4. С. 41.
 57. *Крыжановский С.А., Столярук В.Н., Вититнова М.Б. и др.* К механизму противofибрилляторного действия афобазола // *Бюл. эксп. биол. и мед.* 2010. Т. 149. № 3. С. 290.
 58. *Крыжановский С.А., Колик Л.Г., Столярук В.Н. и др.* Трансляционная модель алкогольной кардиомиопатии // *Молекулярная медицина.* 2015. № 3. С. 40.
 59. *Чазов Е.И.* Внезапная смерть // *Medicus Amicus.* 2013. [URL: <http://medicusamicus.com/index.php?action=2x1229x1>].
 60. *Iacovoni A., De Maria R., Gavazzi A.* Alcoholic cardiomyopathy // *J. Cardiovasc. Med.* 2010. V. 11. № 12. P. 884.
 61. *Смирнова С.Л., Роцевская И.М., Роцевский М.П. и др.* Деполаризация предсердий крыс с алкогольной кардиомиопатией // *ДАН.* 2018. Т. 479. № 1. С. 96.

62. *Кожевникова Л.М., Цорин И.Б., Столярук В.Н. и др.* Белки Ерас и кальмодулин как возможный триггер аритмогенеза при алкогольной кардиомиопатии // Бюл. эксп. биол. и мед. 2018. Т. 165. № 5. С. 553.
63. *Harzheim D., Movassagh M., Foo R.S. et al.* Increased InsP3Rs in the junctional sarcoplasmic reticulum augment Ca²⁺ transients and arrhythmias associated with cardiac hypertrophy // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. V. 106. № 27. P. 11406.
64. *Hothi S.S., Gurung I.S., Heathcote J.C. et al.* Ерас activation, altered calcium homeostasis and ventricular arrhythmogenesis in the murine heart // Pflugers Arch. 2008. V. 457. № 2. P. 253.
65. *Середенин С.Б., Цорин И.Б., Вититнова М.Б. и др.* К механизму противоишемического действия препарата “Афобазол” // Бюл. эксп. биол. и мед. 2013. Т. 155. № 6. С. 723.
66. *Крыжановский С.А., Сорокина А.В., Столярук В.Н. и др.* Изучение антиишемического действия “Афобазола” в условиях экспериментального инфаркта миокарда // Бюл. эксп. биол. и мед. 2010. Т. 150. № 9. С. 284.
67. *Цорин И.Б., Палка И.П., Чичканов Г.Г.* Особенности действия селективного анксиолитика афобазола на сердечно-сосудистую систему // Эксперим. и клин. фармакол. 2009. Т. 72. № 1. С. 41.
68. *Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Вититнова М.Б. и др.* Кардиопротективные эффекты афобазола у животных с хронической ишемией миокарда // Молекулярная медицина. 2013. № 5. С. 37.
69. *Крыжановский С.А., Антипова Т.А., Цорин И.Б. и др.* Влияние афобазола на уровень индуцибельной NO-синтазы в ишемизированном миокарде // Молекулярная медицина. 2016. Т. 14. № 3. С. 26.
70. *Kurata K., Takebayashi M., Morinobu S., Yamawaki S.* Beta-estradiol, dehydroepiandrosterone, and dehydroepiandrosterone sulfate protect against N-methyl-D-aspartate-induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons by different mechanisms // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004. V. 311. № 1. P. 237.
71. *Vagnerova K., Hurn P.D., Bhardway A., Kirsch J.R.* Sigma 1 receptor agonists act as neuroprotective drugs through inhibition of inducible nitric oxide synthase // Anesth. Analg. 2006. V. 103. № 2. P. 430.
72. *Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Ионова Е.О. и др.* Трансляционная модель хронической сердечной недостаточности у крыс // Пат. физиол. эксп. терапия. 2018. Т. 62. № 2. С. 129.
73. *Крыжановский С.А., Кожевникова Л.М., Цорин И.Б. и др.* К механизму кардиопротективного действия агониста σ 1-рецепторов анксиолитика фобомотинола гидрохлорида (афобазола) // Бюл. эксп. биол. и мед. 2018. Т. 165. № 5. С. 605.
74. *Grothusen A., Divchev D., Luchtefeld M., Schieffer B.* Angiotensin II type 1 receptor blockade: high hopes sent back to reality? // Minerva Cardioangiol. 2009. V. 57. № 6. P. 773.
75. *Ding Y., Chen J., Cui G. et al.* Pathophysiological role of osteopontin and angiotensin II in atherosclerosis // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2016. V. 471. № 1. P. 5.
76. *Ren R., Oakley R.H., Cruz-Topete D., Cidlowski J.A.* Dual role for glucocorticoids in cardiomyocyte hypertrophy and apoptosis // Endocrinology. 2012. V. 153. № 11. P. 5346.
77. *Oakley R.H., Cidlowski J.A.* Glucocorticoid signaling in the heart: A cardiomyocyte perspective // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2015. V. 153. P. 27.
78. *Gray G.A., White C.I., Castellon R.F. et al.* Getting to the heart of intracellular glucocorticoid regeneration: 11 β -HSD1 in the myocardium // J. Mol. Endocrinol. 2017. V. 58. № 1. P. R1.
79. *Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Столярук В.Н. и др.* Отдаленные результаты экспериментальной терапии афобазолом у крыс, перенесших острый инфаркт миокарда // Бюл. эксп. биол. и мед. 2017. Т. 163. № 2. С. 140.
80. *Lewis R., Li J., McCormick P.J. et al.* Is the sigma-1 receptor a potential pharmacological target for cardiac pathologies? A systematic review // Int. J. Cardiol. Heart. Vasc. 2019. V. 26. P. 100449.

The Role of Sigma-1 Receptors in the Heart Activities Regulation.

Part 2. The Role of Sigma-1 Receptors in Cardioprotection

S. A. Kryzhanovskii^{a,*}, I. A. Miroshkina^a, E. O. Ionova^a

^aZakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

*E-mail: sak-538@yandex.ru

The second part of the literature review proves the presence of the pronounced cardioprotective activity in sigma-1 receptors associated with both membranotropic and chaperone activity. It is revealed that activated sigma-1 receptors have a pronounced antiarrhythmic/antifibrillatory effect, exhibit anti-ischemic activity and, in the conditions of pathology, prevent the development of hypertrophy and remodeling of the left heart ventricle. On the contrary, sigma-1 receptor blockade initiates the development of malignant cardiac arrhythmias, provokes the development of hypertrophy and myocardial remodeling.

Keywords: sigma-1 receptors, chaperones, agonists, antagonists, cardioprotection, sarcoplasmic reticulum, IP3-receptors type 3, ryanodine receptors type 2, Ca²⁺ ions.