

А.Г. Портниченко<sup>1,2</sup>, Т.Ю. Лапикова-Бригинская<sup>1,2</sup>, М.И. Василенко<sup>1</sup>,  
Г.В.Портниченко<sup>1,2</sup>, Л.Н. Маслов<sup>3</sup>, А.А. Мойбенко<sup>2</sup>

## Экспрессия киназы Akt в желудочках сердца при гипоксическом прекондиционировании и ремоделировании миокарда

*Исследовали влияние гипоксического прекондиционирования и ремоделирования на экспрессию киназы Akt в желудочках сердца. Крыс-самцов линии Вистар, выращенных на равнине или в среднегорье (2100 м над уровнем моря), подвергали гипоксическому прекондиционированию путем «подъема» в барокамере на «высоту» 5600 м на 3 ч. Экспрессию Akt определяли методом иммуоблоттинга в правом и левом желудочках сердца. Установлено, что гипоксическое прекондиционирование вызывает индукцию киназы Akt в желудочках сердца в течение периода отсроченной кардиопротекции (1-3-и сутки после воздействия). Ремоделирование миокарда при хронической гипоксии в среднегорье было ассоциировано с повышенным уровнем экспрессии Akt в миокарде, в большей степени в левом желудочке сердца. Прогрессия гипоксического ремоделирования миокарда, выявленная у части животных, сопровождалась редукцией гипоксической реактивности клеток, в том числе индукции Akt в ответ на прекондиционирование. Таким образом, установлено участие киназы Akt в механизмах позднего гипоксического прекондиционирования и ремоделирования миокарда при хронической гипоксии. Обнаружен ингибиторный регуляторный механизм, лимитирующий индукцию Akt в ремоделированном миокарде.*

*Ключевые слова: гипоксическое прекондиционирование миокарда, гипоксическое ремоделирование миокарда, экспрессия киназы Akt.*

### ВВЕДЕНИЕ

Активация сигнальных путей кардиомиоцитов определяет развитие клеточного ответа при стимуляции или повреждении миокарда. Важным регуляторным звеном этих механизмов может быть киназа Akt, также известная как протеинкиназа В (PKB). Как и другие серин-треониновые киназы, Akt обладает функцией предотвращать повреждение клеток, поддерживать их жизнеспособность и подавлять апоптоз [8, 20]. Благодаря этому активация Akt в миокарде, в том числе в таких клетках, как кардиомиоциты, фибробласты, гладкомышечные клетки сосудов и эндотелиоциты, признана протекторной [1–3, 8, 15, 25]. Участие Akt во множественных каскадах сигнальных путей позволяет определить ее

роль как молекулы, которая интегрирует внутриклеточные сигналы и запускает адаптивный ответ [20]. Показано, что эта киназа участвует в регуляции процессов роста, пролиферации или гибели клетки, а также влияет на клеточный метаболизм, транспорт глюкозы, экспрессию генов и межклеточную коммуникацию путем индукции пара- и аутокринных факторов [8, 13, 20], что указывает на ее возможную роль в кардиопротекции при прекондиционировании и ремоделировании миокарда.

Основные сигнальные пути, определяющие возможную роль Akt в этих механизмах, представлены на рис. 1. Стимуляция ряда клеточных рецепторов через PI3-киназу (PI3K) активирует Akt и множественные ко-

нечные эффекторы этого сигнального пути. Так, действие инсулиноподобного фактора роста (IGF-I) приводит к Akt-опосредованной редукции апоптотической гибели кардиомиоцитов при ишемии-реперфузии, перегрузке давлением и оксидативном стрессе [2, 3, 6], а снижение активности Akt стимулирует апоптоз при сердечной недостаточности [1]. Среди эффекторных звеньев Akt-зависимых механизмов, способствующих выживанию клеток, нужно выделить деактивацию проапоптотических белков семейства Bcl-2 и транскрипционных факторов Forkhead (FOXO), регуляцию обмена  $Ca^{2+}$ , поддержание выживания эндогенных стволовых клеток сердца, замещающих нехватку кардиомиоцитов [7, 13, 22, 24]. Важным эффектом является стимуляция эндотелиальной продукции NO, обеспечивающего релаксацию желудочков сердца и регулирующего ангиогенез и ремоделирование миокарда [6, 9, 19].

Развитие ремоделирования определяется соотношением процессов роста, пролиферации или программируемой гибели клетки, которые также могут опосредоваться киназой Akt (см. рис. 1). В эмбриональном сердце Akt регулирует пролиферацию кардиомиоцитов с помощью нескольких эффекторных механизмов, прежде всего, ингибирования киназы гликогенсинтазы GSK-3 $\beta$  и FOXO [10, 12]. В отличие от неонатальных, кардиомиоциты взрослого организма растут преимущественно путем гипертрофии [4]. Среди механизмов, восстанавливающих клеточный цикл в кардиомиоцитах взрослых особей, идентифицирован сигнальный путь IGF-I/Akt, активирующий циклины D/E/A и индуцирующий синтез ДНК [4, 5]. В патологических условиях, в том числе при ишемическом повреждении миокарда, рост активности Akt сопровождается привлечением стволовых клеток сердца, ингибирование Akt редуцирует их пролиферацию, а ингибирование GSK-3 $\beta$  стимулирует их клеточный рост [21, 22]. Эти данные свидетельствуют, что активация пути PI3K/Akt играет ключевую

роль в пролиферации кардиомиоцитов и их клеток-предшественников.

Роль Akt в развитии гипертрофии представляется противоречивой [11]. Показано, что Akt положительно регулирует гипертрофию кардиомиоцитов путем ингибирования FOXO, а нарушение этого сигнального механизма вызывает патологическое ремоделирование [10]. Функция киназы регулируется также благодаря ее транслокации [18], оверэкспрессия ядерной Akt повышает кардиопротекцию и противодействует гипертрофии [17, 23].

Ввиду участия киназы Akt во множественных сигнальных путях и возможности взаимной регуляции их звеньев представляется важной последовательность активации этих механизмов в течение ответа на повреждение или стимуляцию. Однако такие временные характеристики активации процессов выживания, пролиферации или клеточного роста в тканях в ответ на раздражители крайне недостаточно исследованы [11].

Исследования роли Akt в прекодиционировании в основном касаются раннего «окна» кардиопротекции и выполнены на модели ишемического прекодиционирования. Роль сигнального пути PI3K/Akt в немедленной кардиопротекции признается неоднозначной, его защитное действие направлено на ограничение размера инфаркта и апоптоза, но не на развитие аритмий [14, 16, 25]. Однако участие Akt-опосредованных сигнальных путей в гипоксическом прекодиционировании и их роль в позднем периоде кардиопротекции до сих пор не охарактеризованы.

На основании имеющихся данных можно высказать предположение о возможном прямом или опосредованном действии гипоксии на Akt-зависимые сигнальные пути кардиомиоцитов (см. рис. 1) не только путем активации этой киназы, но и путем индукции ее экспрессии в миокарде, что может вызывать как кардиопротекторные эффекты, так и ремоделирование миокарда. Целью работы было определить изменения экспрессии Akt

при гипоксическом прекондиционировании и ремоделировании миокарда у крыс.

## МЕТОДИКА

Исследования проводили на крысах-самцах линии Вистар в возрасте 6-8 мес, выращенных и постоянно содержавшихся на равнине (г. Киев, 1-я группа) или в условиях среднегорья (2100 м над уровнем моря, Приэльбрусье, 2-я группа). Все манипуляции с животными проводили согласно требованиям «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых с экспериментальными и другими научными целями» (Страсбург, 1986). Гипоксическое прекондиционирование осуществляли с помощью воздействия на крыс обеих групп острой гипобарической гипоксии («подъем» в барокамере на «высоту» 5600 м в течение 3 ч). Образцы тканей отбирали через 1, 3, 5 сут после гипоксического прекондиционирования. Крыс гепаринизировали, под уретановым наркозом (1,5 г/кг массы тела) вскрывали грудную клетку и быстро извлекали сердце, помещали в физиологический раствор хлорида натрия при 0 °С. Отделяли правый желудочек сердца

от левого (с перегородкой), образцы тканей немедленно замораживали в жидком азоте. Развитие гипоксического ремоделирования сердца животных определяли с помощью расчета индекса отношения массы правого желудочка сердца к массе левого желудочка с перегородкой.

Для экстракции белков после механического измельчения в жидком азоте образцы тканей гомогенизировали в лизис-буфере (Трис-НСl - 5 ммоль / л, рН 7,5, глицерин - 10%, ЭДТА и ЭГТА - по 0,5 ммоль / л, дитиотреитол - 2 ммоль / л, фенилметилсульфонил фторид - 0,2 ммоль / л, смесь ингибиторов протеаз - 1%, Тритон X-100 - 0,1%), центрифугировали 20 мин (10000 g, 4 °С). В супернатантах определяли содержание белка бицинониновым методом с помощью набора реактивов BCA-1 («Sigma», США).

Экспрессию белков изучали методом иммуноблоттинга (Western blotting) с использованием моноклональных анти-Akt антител фирмы «BD Pharmingen» (США), реактивов фирмы «Sigma» (США), аппаратуры «BioRad Labs» (США) и протоколов производителей. Денатурированные супернатанты (по 100 мкг белка) разделяли на 7,5% SDS-PAGE

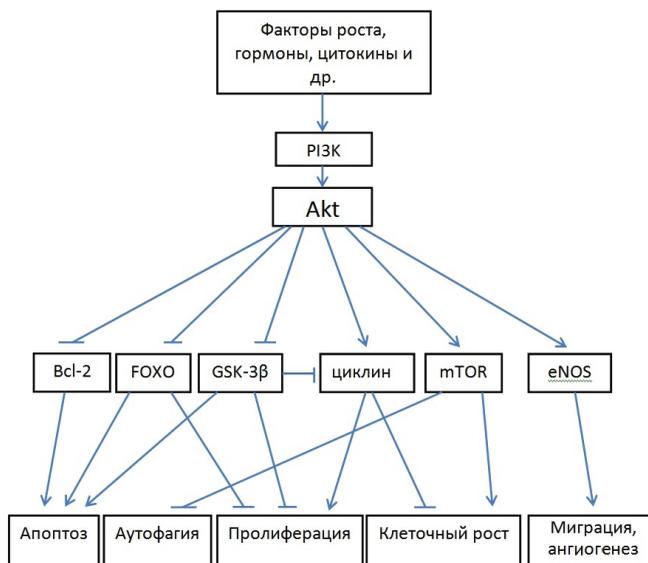


Рис. 1. Схема Akt-опосредованных механизмов клеточных реакций

и переносили на поливинилдифторидные мембраны. Инкубацию со специфическими антителами проводили в разведении 1 мкг/мл в течение 1 ч. Для детекции белков использовали набор ProteoQuest Western blotting kit («Sigma», США). Иммуносвязывание проводили видоспецифическим иммуноглобулином G, меченным пероксидазой, окрашивание осуществляли в реакции с тетраметилбензидином. Интенсивность окрашивания определяли с помощью компьютерной денситометрии и представляли в условных единицах.

Обработку результатов проводили с использованием общепринятых методов вариационной статистики, для оценки значимости статистических показателей применяли критерии t Стьюдента и Уилкоксона-Манна-Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Условия хронической гипоксии в среднегорье являются фактором, стимулирующим гипоксическое ремоделирование сердца. При определении морфометрических показателей сердца у крыс 1-й группы не было обнаружено гипертрофии миокарда (рис. 2). В то же время у животных 2-й группы выявлено гипоксическое ремоделирование, причем крысы распределялись на две подгруппы с достоверно различной степенью гипертрофии правого желудочка сердца ( $P < 0,05$ ), которые были обозначены нами (в условиях данного эксперимента) как гипертрофия I и II степени (см. рис. 2).

При определении экспрессии киназы Akt у крыс 1-й группы выявлено ее преобладание в правом желудочке сердца ( $P < 0,05$ , рис. 3), тогда как у акклиматизированных к среднегорью животных наблюдали преобладание показателей в левом желудочке. При гипертрофии правого желудочка I степени возрастала экспрессия киназы в левом желудочке по сравнению с равнинным контролем, тогда как в правом желудочке рост экспрессии ограничивался ( $P < 0,05$ , см. рис. 3).

При гипертрофии правого желудочка II степени показатели экспрессии были выше в 1,9-2,4 раза в обоих желудочках по сравнению с таковыми при I степени гипертрофии ( $P < 0,05$ , см. рис. 3). Это свидетельствует о связи степени роста кардиомиоцитов с экспрессией Akt, с одной стороны, и об усилении цитопротекторных механизмов при росте гипоксического ремоделирования миокарда, с другой, при этом в левом желудочке эти процессы более выражены. Полученные результаты могут указывать на прогипертрофическую роль киназы при хронической гипоксии и соответствуют данным литературы о положительной регуляции Akt процессов гипертрофии миокарда [10].

В случае воздействия гипоксического прекодиционирования экспрессия киназы в миокарде желудочков сердца значительно изменялась. У крыс 1-й группы наблюдали отчетливую индукцию Akt в обоих желудочках сердца с преобладанием в левом (см. рис. 3) через сутки после воздействия острой гипоксии, в дальнейшем показатели экспрессии постепенно уменьшались. Следует отметить, что в правом желудочке показатели нормализовались на 3-и сутки после действия острой гипоксии, что соответствует длительности второго (позднего) «окна» кардиопротекции

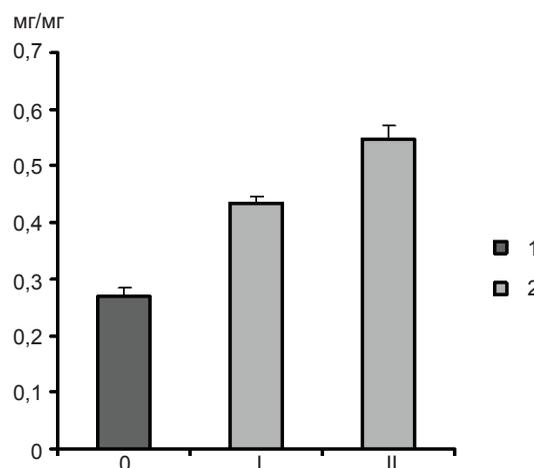


Рис. 2. Соотношение массы правого и левого желудочков сердца у крыс 1-й (1) и 2-й (2) групп. 0, I, II - степень гипертрофии правого желудочка сердца

при прекодиционировании. В то же время в левом желудочке индукция киназы была гораздо более высокой, чем в правом, уже на 1-е сутки, и сохранялась повышенной на 5-е сутки после прекодиционирования. Эти показатели позволяют сделать ряд заключений: 1) индукция Akt в обоих желудочках сердца

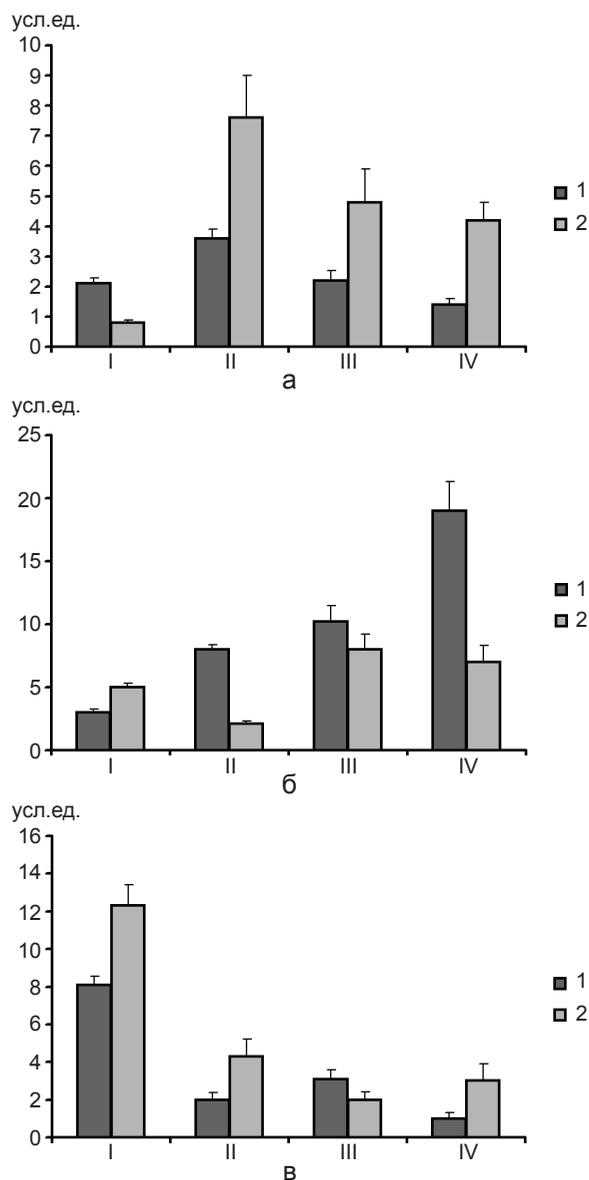


Рис. 3. Экспрессия белка Akt после гипоксического прекодиционирования в миокарде крыс 1-й группы (а) и 2-й группы с I (б) и II (в) степенью гипертрофии правого желудочка. 1 – правый желудочек, 2 – левый желудочек; I – контроль, II, III, IV – через 1, 3, 5 сут после прекодиционирования

играет роль в цитопротекторных механизмах позднего прекодиционирования; 2) из-за возможной прогипертрофической роли Akt при действии гипоксии индукция киназы в правом желудочке органичивается как по величине прироста, так и по длительности экспрессии.

Ремоделирование миокарда вследствие хронической гипоксии существенно изменяло реакцию на прекодиционирование. У крыс 2-й группы с гипертрофией миокарда I степени экспрессия киназы Akt в правом желудочке значительно возрастала уже через сутки после воздействия острой гипоксии и продолжала расти на 5-е сутки ( $P < 0,05$ , см. рис. 3). В отличие от этого, в левом желудочке наблюдали уменьшение экспрессии Akt на 1-е сутки после воздействия, последующий рост показателей был менее значительным, чем в правом желудочке, с максимумом на 3 сутки эксперимента (см. рис. 3). При сравнении с показателями на равнине следует отметить, что в левом желудочке максимальная экспрессия не изменялась количественно, но развивалась в более позднем периоде. В правом желудочке, однако, наблюдался количественный прирост экспрессии во все сроки исследования и длительное сохранение повышенных показателей, что может указывать на дополнительную стимуляцию индукции Akt (или прекращение действия ограничительных механизмов) ввиду функционального напряжения правого желудочка при хронической гипоксии.

Напротив, в желудочках сердца с гипертрофией II степени экспрессия Akt достоверно уменьшались после воздействия острой гипоксии ( $P < 0,05$ , см. рис. 3). Таким образом, прогрессия гипертрофии сопровождалась редукцией гипоксической реактивности белка Akt, что можно рассматривать как протекторный ограничительный механизм, предупреждающий развитие патологического ремоделирования миокарда.

Исследования роли Akt в кардиопротекции при хронической гипоксии проводились до сих пор в единичных работах. В частности,

установлено, что PI3K/Akt частично опосредовали уменьшение размера инфаркта у крыс, предварительно адаптированных к прерывистой гипобарической гипоксии [16]. Согласно данным экспериментов с использованием блокаторов, при ишемическом прекондиционировании роль PI3K/Akt в кардиопротекции представлялась более весомой, чем при хронической гипоксии [16]. Однако эти исследования касались только активации киназы без определения изменений экспрессии белка.

Полученные нами результаты значительно уточняют характеристику исследуемых процессов и дают основания для дифференциации роли Akt в молекулярных механизмах позднего прекондиционирования в зависимости от степени ее индукции. Неадаптированные к гипоксии животные демонстрируют наибольшую способность к индукции Akt в ответ на прекондиционирующий стимул. Это хорошо согласуется с данными литературы о роли этой киназы в опосредовании инфарктлимитирующего эффекта прекондиционирования [14, 16]. В нашей работе впервые показано, что во время позднего «окна» кардиопротекции происходит рост экспрессии Akt. Это может значительно усиливать протекторный ответ клетки при инфаркте.

У акклиматизированных к среднегорью крыс экспрессия Akt значительно возрастает, положительно коррелируя со степенью гипоксического ремоделирования правого желудочка. Наличие двух разных степеней гипертрофии и разного паттерна реактивности кардиомиоцитов у этих животных может быть обусловлено различием чувствительности к гипоксии (большая степень гипертрофии у низкоустойчивых к гипоксии животных), однако в эксперименте мы не устанавливали этой зависимости ввиду значительного влияния метода определения устойчивости к гипоксии на кардиопротекторные феномены. В то же время у животных с гипертрофией способность Akt к дальнейшей индукции (при прекондиционировании) прогрессивно снижается: при I степени гипертрофии при-

рост экспрессии развивается более медленно, а при II степени вообще редуцируется. Такое снижение гипоксической реактивности кардиомиоцитов может быть направлено, прежде всего, на ограничение дальнейшего клеточного роста, однако и Akt-опосредованные механизмы прекондиционирования при этом постепенно утрачивают свою роль. Эти результаты также хорошо согласуются с данными литературы о меньшем участии Akt-зависимых механизмов в кардиопротекции, вызванной хронической гипоксией, нежели ишемическим прекондиционированием [16]. Кроме того, показано, что активация Akt и наличие PI3K-зависимого сигнала коррелируют с пролиферативным ростом кардиомиоцитов, а при последующей дифференциации клеток активность Akt редуцируется [15, 20–22]. Исходя из этого, можно предполагать, что суппрессия гипоксической индукции киназы Akt в гипертрофированном сердце является звеном протекторного механизма, направленного на предотвращение дальнейшего клеточного роста и патологического ремоделирования миокарда.

## ВЫВОДЫ

Гипоксическое прекондиционирование вызывает индукцию киназы Akt в желудочках сердца в течение периода отсроченной кардиопротекции (1-3-и сутки после воздействия).

Ремоделирование миокарда при хронической гипоксии ассоциировано с повышенным уровнем экспрессии Akt в миокарде, в большей степени в левом желудочке сердца.

Прогрессия гипоксического ремоделирования миокарда сопровождается редукцией гипоксической реактивности клеток, в том числе индукции Akt в ответ на прекондиционирование.

*Работа поддержана грантом НАН Украины по программе „Фундаментальные основы молекулярных и клеточных биотехнологий” и совместным грантом РФФИ № 13-04-90413 и ГФФИ Украины № Ф53.4/074.*

**А.Г.Портниченко, Т.Ю.Лапікова - Бригінська,  
М.І.Василенко, Г.В.Портніченко, Л.М.Маслов,  
О.О.Мойбенко**

## **ЕКСПРЕСІЯ КІНАЗИ АКТ У ШЛУНОЧКАХ СЕРЦЯ ПРИ ГІПОКСИЧНОМУ ПРЕКОНДИЦІОНАННІ ТА РЕМОДЕЛЮВАННІ МІОКАРДА**

Активация Akt-залежних механізмів може відігравати істотну роль у клітинній відповіді при гіпоксичному прекодиціонуванні та ремоделюванні міокарда. Досліджували вплив гіпоксичного прекодиціонування та ремоделювання на експресію кинази Akt в шлуночках серця. Щурів - самців лінії Вістар, які проживали на рівнині або середньогір'ї (2100 м н.р.м.), піддавали гіпоксичному прекодиціонуванню шляхом «підйому» в барокамері на «висоту» 5600 м на 3 год. Експресію Akt визначали методом імуноблотингу в правому і лівому шлуночках серця. Встановлено, що гіпоксичне прекодиціонування викликає індукцію кинази Akt в шлуночках серця протягом періоду відстроченої кардіопротекції (1-3-тя доба після впливу). Ремодельовання міокарда при хронічній гіпоксії у середньогір'ї було асоційоване з підвищеним рівнем експресії Akt в міокарді, більшою мірою в лівому шлуночку серця. Прогресія гіпоксичного ремоделювання міокарда, виявлена у частині тварин, супроводжувалася редукцією гіпоксичної реактивності клітин, в тому числі індукції Akt у відповідь на прекодиціонування. Таким чином, виявлено участь кинази Akt у механізмах пізнього гіпоксичного прекодиціонування і ремоделювання міокарда при хронічній гіпоксії. Виявлено інгібіторний регуляторний механізм, який лімітує індукцію Akt в ремодельованому міокарді.

**A.G.Portnychenko, T.Yu.Lapikova - Bryginska,  
M.I.Vasilenko, G.V.Portnichenko, LN Maslov,  
AA Moibenko**

## **THE EXPRESSION OF AKT KINASE IN THE HEART VENTRICLES UNDER HYPOXIC PRECONDITIONING AND MYOCARDIAL REMODELING**

Activation of Akt-dependent mechanisms may play a significant role in the cellular response under hypoxic preconditioning and myocardial remodeling. The impact of hypoxic preconditioning, and remodeling on the expression of Akt kinase in the heart ventricles was investigated. Wistar male rats, the residents of plains or middle altitude (2100 m above sea level), were exposed to hypoxic preconditioning by «lifting» in the barochamber at the «height» of 5,600 m in 3 h. In the right and left ventricles of the heart, Akt protein expression was determined by Western blotting. It was shown, that hypoxic preconditioning causes the induction of Akt kinase in the ventricles during the period of delayed cardioprotection (1-3 days after preconditioning). Myocardial

remodeling induced by chronic hypoxia in middle altitude was associated with elevated Akt expression in the myocardium, more pronounced in the left ventricle. Progression of hypoxic myocardial remodeling found in part of the animals was accompanied by a reduction of the cell hypoxic reactivity, including Akt induction in response to preconditioning. Thus, Akt kinase is involved in the mechanisms of hypoxia induced late preconditioning and myocardial remodeling in chronic hypoxia. Inhibitory regulatory mechanism was found to limit the induction of Akt in myocardium after remodeling.

Key words: hypoxic myocardial preconditioning, hypoxic myocardial remodeling, Akt kinase expression.

*International Centre for Astronomical, Medical and Ecological Research, NAS of Ukraine, Kyiv;*

*Bogomoletz Institute of Physiology NAS of Ukraine, Kyiv;*

*FGBO SRI of Cardiology, Siberian Branch of RAMS, Tomsk, Russia*

## **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Ananthkrishnan R., Moe G.W., Goldenthal M.J., Marin-Garcia J. Akt signaling pathway in pacing-induced heart failure // *Mol. Cell. Biochem.* - 2005. - 268. - P. 103-110.
2. Armstrong S.C. Protein kinase activation and myocardial ischemia/reperfusion injury // *Cardiovasc. Res.* - 2004. - 61. - P. 427-436.
3. Bae S., Zhang L. Gender differences in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in adult rat hearts: focus on Akt and protein kinase C signaling // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 2005. - 315. - P. 1125-1135.
4. Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S., Zdunek S., Barnabe-Heider F., Walsh S., Zupicich J., Alkass K., Buchholz B.A., Druid H., Jovinge S., Frisen J. Evidence for cardiomyocytes renewal in humans // *Science.* - 2009. - 324. - P. 98-102.
5. Bicknell K.A., Coxon C.H., Brooks G. Can the cardiomyocyte cell cycle be reprogrammed? // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 2007. - 42. - P. 706-721.
6. Ceci M., Gallo P., Santonastasi M., Grimaldi S., Latronico M.V., Pitisci A., Missol-Kolka E., Scimia M.C., Catalucci D., Hilfiker-Kleiner D., Condorelli G. Cardiac-specific overexpression of E40K active Akt prevents pressure overload-induced heart failure in mice by increasing angiogenesis and reducing apoptosis // *Cell. Death. Differ.* - 2007. - 14. - P. 1060-1062.
7. Cittadini A., Monti M.G., Iaccarino G., Di Rella F., Tschlis P.N., Di Gianni A., Stromer H., Sorriento D., Peschle C., Trimarco B., Sacca L., Condorelli G. Adenoviral gene transfer of Akt enhances myocardial contractility and intracellular calcium handling // *Gene Ther.* - 2006. - 13. - P. 8-19.
8. De Jonge N., Goumans M.J., Lips D., Hassink R., Vlug E.J., van der Meel R., Emmerson C.D., Nijman J., de Windt L., Doevendans P.A. Controlling cardiomyocyte survival // *Novartis Found Symp.* - 2006. - 274. -

- P. 41–51.
9. Dimmeler S., Zeiher A.M. Exercise and cardiovascular health: get active to “AKTivate” your endothelial nitric oxide synthase // *Circulation*. – 2003. – **107**. – P. 3118–3120.
  10. Evans-Anderson H.J., Alfieri C.M., Yutzey K.E. Regulation of cardiomyocyte proliferation and myocardial growth during development by FOXO transcription factors // *Circ. Res.* – 2008. – **102**. – P. 686–694.
  11. Gosselin H., Beliveau L., Burelle Y., Clement R., Lajoie C., El-Helou V., Calderone A. Disparate regulation of signaling proteins after exercise and myocardial infarction // *Med. Sci. Sports Exercise*. – **38**. – P. 455–462.
  12. Kerkela R., Kockeritz L., Macaulay K., Zhou J., Doble B.W., Beahm C., Greytak S., Woulfe K., Trivedi C.M., Woodgett J.R., Epstein J.A., Force T., Huggins G.S. Deletion of GSK-3beta in mice leads to hypertrophic cardiomyopathy secondary to cardiomyoblast hyperproliferation // *J. Clin. Invest.* – **118**. – P. 3609–3618.
  13. Khan M., Mohsin S., Avitabile D., Siddiqi S., Nguyen J., Wallach K., Quijada P., McGregor M., Gude N., Alvarez R., Tilley D.G., Koch W.J., Sussman M.A.  $\beta$ -Adrenergic regulation of cardiac progenitor cell death versus survival and proliferation // *Circ. Res.* – 2013. – **112**. – P. 476–486.
  14. Ledvenyiova V., Pancza D., Matejiková J., Ferko M., Bernatova I., Ravingerova T. Impact of age and sex on response to ischemic preconditioning in the rat heart: differential role of the PI3K-AKT pathway // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2013. – **91**. – P. 640–647.
  15. Oudit G.Y., Penninger J.M. Cardiac regulation by phosphoinositide 3-kinases and PTEN // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – **82**. – P. 250–260.
  16. Ravingerová T., Matejiková J., Neckár J., Andelová E., Kolár F. Differential role of PI3K/Akt pathway in the infarct size limitation and antiarrhythmic protection in the rat heart // *Mol. Cell. Biochem.* – 2007. – **297**. – P. 111–120.
  17. Rota M., Boni A., Urbanek K., Padin-Iruegas M.E., Kajstura T.J., Fiore G., Kubo H., Sonnenblick E.H., Musso E., Houser S.R., Leri A., Sussman M.A., Anversa P. Nuclear targeting of Akt enhances ventricular function and myocyte contractility // *Circ. Res.* – 2005. – **97**. – P. 1332–1341.
  18. Rubio M., Avitabile D., Fischer K., Emmanuel G., Gude N., Miyamoto S., Mishra S., Schaefer E.M., Brown J.H., Sussman M.A. Cardioprotective stimuli mediate phosphoinositide 3-kinase and phosphoinositide dependent kinase 1 nuclear accumulation in cardiomyocytes // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2009. – **47**. – P. 96–103.
  19. Shiojima I., Walsh K. Regulation of cardiac growth and coronary angiogenesis by the Akt/PKB signaling pathway // *Genes Dev.* – 2006. – **20**. – P. 3347–3365.
  20. Sussman M.A., Völkers M., Fischer K., Bailey B., Cottage C.T., Din S., Gude N., Avitabile D., Alvarez R., Sundararaman B., Quijada P., Mason M., Konstantin M.H., Malhowski A., Cheng Z., Khan M., McGregor M. Myocardial AKT: the omnipresent nexus // *Physiol. Rev.* – 2011. – **91**. – P. 1023–1070.
  21. Taniyama Y., Ito M., Sato K., Kuester C., Veit K., Tremp G., Liao R., Colucci W.S., Ivashchenko Y., Walsh K., Shiojima I. Akt3 overexpression in the heart results in progression from adaptive to maladaptive hypertrophy // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2005. – **38**. – P. 375–385.
  22. Tateishi K., Ashihara E., Honsho S., Takehara N., Nomura T., Takahashi T., Ueyama T., Yamagishi M., Yaku H., Matsubara H., Oh H. Human cardiac stem cells exhibit mesenchymal features and are maintained through Akt/GSK-3beta signaling // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2007. – **352**. – P. 635–641.
  23. Tsujita Y., Muraski J., Shiraishi I., Kato T., Kajstura J., Anversa P., Sussman M.A. Nuclear targeting of Akt antagonizes aspects of cardiomyocyte hypertrophy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006. – **103**. – P. 11946–11951.
  24. Urbanek K., Rota M., Cascapera S., Bearzi C., Nascimbene A., De Angelis A., Hosoda T., Chimenti S., Baker M., Limana F., Nurzynska D., Torella D., Rotatori F., Rastaldo R., Musso E., Quaini F., Leri A., Kajstura J., Anversa P. Cardiac stem cells possess growth factor-receptor systems that after activation regenerate the infarcted myocardium, improving ventricular function and long-term survival // *Circ. Res.* – 2005. – **97**. – P. 663–673.
  25. Whittington H.J., Harding I., Stephenson C.I., Bell R., Hausenloy D.J., Mocanu M.M., Yellon D.M. Cardioprotection in the aging, diabetic heart: the loss of protective Akt signalling // *Cardiovasc. Res.* – 2013. – **99**. – P. 694–704.

<sup>1</sup>Международ. центр астроном. и медико-экол. исследований НАН Украины, Киев;

<sup>2</sup>Ин-т физиологии им. Богомольца НАН Украины, Киев;

<sup>3</sup>ФГБУ «НИИ кардиологии» Сибирского отделения РАМН, Томск, Россия  
E-mail: port@biph.kiev.ua

Материал поступил в редакцию 31.04.2013