

П.Ф. ЮШКЕВИЧ¹, Ф.И. ВИСМОНТ¹, А.Г. МРОЧЕК²

УЧАСТИЕ ХОЛИНО- И АДРЕНОРЕАКТИВНЫХ СИСТЕМ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕ- И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ У СТАРЫХ КРЫС

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Введение. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) занимает лидирующее положение среди причин потери трудоспособности и смертности населения Республики Беларусь [1]. Учитывая большую медицинскую и социальную значимость проблемы лечения и реабилитации пациентов с ОИМ, поиск новых, высокоэффективных методов кардиопротекции при острых нарушениях коронарного кровотока является актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины. Экспериментальные исследования последних лет продемонстрировали, что размер зоны некроза миокарда и длительность нарушений сердечного ритма могут быть значительно уменьшены при помощи ишемии конечности, не только предшествующей длительной ишемии миокарда – дистантное ишемическое прекондиционирование (ДИПК) [9, 10], но и осуществляемой через определенное (10 мин) время после начала реперфузии миокарда – дистантное ишемическое посткондиционирование (ДИПостК) [5]. Способность ДИПК и ДИПостК оказывать кардиопротекторное (противоишемическое и антиаритмическое) действие показана не только в экспериментальных исследованиях, но и в клинической практике [14]. Результаты недавно проведенного нами исследования свидетельствуют о высокой противоишемической эффективности феноменов ДИПК и ДИПостК у старых крыс, однако, антиаритмический эффект феномена ДИПК у старых крыс не воспроизводится [4].

В настоящее время наиболее распространенной является нейро-гуморальная теория развития кардиопротекторных эффектов феноменов ДИПК и ДИПостК. Нейрогенная теория предполагает, что ключевым моментом в механизмах их развития является стимуляция чувствительных окончаний соматических нервов в анатомически удаленном от сердца органе или ткани. При этом стимуляция нервных окончаний осуществляется такими эндогенными молекулами как аденозин, брадикинин и опиоидные пептиды, которые высвобождаются в кровоток в результате кратковременной дистантной ишемии [3]. Кроме того, указанные гуморальные факторы запускают в миокарде каскад внутриклеточных процессов, конечным звеном которого является открытие АТФ-зависимых калиевых каналов [3]. Одним из наиболее весомых доказательств существования тесной взаимосвязи нервного

и гуморального путей передачи сигнала от анатомически удаленного органа или ткани к сердцу являются результаты, полученные исследовательской группой под руководством Н. Votker, согласно которым противоишемический эффект диализата плазмы крови, полученного у пациентов с сахарным диабетом, которым выполнялось ДИПК, воспроизводится только при наличии у данных пациентов неповрежденных периферических нервов [7].

На сегодняшний день накоплено большое количество данных, свидетельствующих о важной роли парасимпатической регуляции сердца в механизмах защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения. Показано, что парасимпатическая регуляция сердца также принимает непосредственное участие в механизмах развития кардиопротекторных эффектов феномена ДИПК [2, 5]. Известно, что парасимпатические влияния на сердце оказывают кардиопротекторный эффект при ишемии и реперфузии миокарда за счет снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС), что ведет к уменьшению двойного произведения (ДП) и потребности миокарда в кислороде. Что касается значения симпатической регуляции сердца, то, согласно современным представлениям, повышение симпатической активности, напротив, оказывает повреждающее действие на миокард. Результаты недавно проведенного исследования свидетельствуют о том, что в механизмах реализации кардиопротекторных эффектов феноменов ДИПК и ДИПостК важное значение имеет активация М-холинорецепторов, в то время как активация β -адренорецепторов не сказывается на выраженности кардиопротекторных эффектов феномена ДИПостК [2].

Учитывая тот факт, что в миокарде старых животных происходят значительные морфо-функциональные изменения [6], были основания полагать, что у старых животных активность М-холино- и β -адренореактивных систем может иметь иное значение в механизмах реализации кардиопротекторных эффектов феноменов ДИПК и ДИПостК.

Целью исследования являлось выяснение значимости М-холино- и β -адренореактивных систем в механизмах реализации кардиопротекторных эффектов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования миокарда у старых крыс.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на 42 старых, наркотизированных крысах-самцах линии Wistar, масса которых составляла 400-450 г., а возраст - 18 мес. В качестве контроля использовали 42 молодые крысы с аналогичными характеристиками, масса которых составляла 200-250 г., а возраст – 3-4 мес. С целью выяснения значимости М-холинореактивных систем в механизмах реализации кардиопротекторных эффектов феноменов ДИПК и ДИПостК старым и молодым крысам за 10 мин до воспроизведения указанных феноменов внутривенно (в левую общую яремную вену) вводился М-холиноблокатор атропин (Sigma, США) в дозе 2 мг/кг. Для выявления

значимости β -адренореактивных систем в аналогичных механизмах старым и молодым крысам также за 10 мин до воспроизведения ДИПК и ДИПостК внутривенно (в левую общую яремную вену) вводился β -адреноблокатор метопролол (Sigma, США) в дозе 1 мг/кг. Старые и молодые крысы были рандомизированы на следующие экспериментальные группы: ДИПКстар. (n=7), ДИПКстар.+атропин (n=7), ДИПКстар.+метопролол (n=7), ДИПостКстар. (n=7), ДИПостКстар.+атропин (n=7), ДИПостКстар.+метопролол (n=7), ДИПКмол. (n=7), ДИПКмол.+атропин (n=7), ДИПКмол.+метопролол (n=7), ДИПостКмол. (n=7), ДИПостКмол.+атропин (n=7), ДИПостКмол.+метопролол (n=7).

Для наркотизации животных использовали этаминал натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно с последующей внутривенной инфузией поддерживающей дозы 10 мг/кг/час. Животных переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом при помощи аппарата ИВЛ с частотой дыхания 56-60 в минуту. Наличие проходимости дыхательных путей контролировалось по давлению в трахее, нормальным значением которого на вдохе считалось 10-15 мм рт. ст. В ходе экспериментов непрерывно регистрировались ЭКГ во II стандартном отведении и системное артериальное давление (АД), полученные при этом данные обрабатывались с помощью компьютерной программы Spike 4. Для измерения АД крысам канюлировали правую общую сонную артерию. Ректальная температура у крыс (температура в прямой кишке на глубине 3 см) измерялась электротермометром Harvard (Великобритания) и поддерживалась электрогрелкой на уровне $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Грудную клетку наркотизированного животного вскрывали в четвертом межреберном промежутке слева. Крысам всех экспериментальных групп выполняли 30-минутную окклюзию передней нисходящей коронарной артерии (ПНКА) путем механического ее пережатия при помощи фишки. Окклюзия артерии подтверждалась цианозом ишемизированной области, снижением АД (на 10 - 20 мм рт. ст.) и подъемом сегмента ST на ЭКГ. Реперфузия миокарда достигалась удалением фишки и подтверждалась исчезновением цианоза и возвращением сегмента ST к изолинии. Длительность реперфузии составляла 120 мин. ДИПК и ДИПостК воспроизводились путем 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий соответственно за 25 мин до и через 10 мин после 30-минутной острой ишемии миокарда.

Изучались следующие показатели гемодинамики: среднее АД (АД_{ср.}), ЧСС и ДП. АД_{ср.} рассчитывали как $\text{АД диастолическое} + 1/3(\text{АД систолическое} - \text{АД диастолическое})$, ДП – как $\text{ЧСС} \times \text{АД систолическое} / 100$. Показатели гемодинамики регистрировались непрерывно в течение эксперимента и оценивались в конце 15-минутной стабилизации

гемодинамики после вскрытия грудной клетки, в начале 30-минутной окклюзии ПНКА, в начале реперфузии миокарда, а также каждые 30 мин в течение реперфузии.

Зону риска определяли с помощью внутривенного введения в левую общую яремную вену 0,5 мл 5% раствора синьки Эванса в конце реперфузии при кратковременной повторной окклюзии ПНКА. Зона риска оценивалась, как не окрашенная в синий цвет. Затем сердце извлекали и отделяли правый желудочек. После замораживания в морозильной камере при температуре -20°C в течение 30 мин левый желудочек разрезали на 6 поперечных срезов. Срезы взвешивали на торсионных весах, затем сканировали при помощи сканера HP (Великобритания) с обеих сторон. После этого, для идентификации зоны некроза срезы помещали в 1% раствор трифенилтетразолия хлорида на 15 минут при температуре 37°C . Жизнеспособный миокард (клетки, сохранившие дегидрогеназную активность) окрашивался в кирпично-красный цвет, некротизированная ткань была белесой. После 24-часовой инкубации срезов в 10% растворе формалина срезы сканировали повторно для определения соотношения площадей зоны риска и зоны некроза. Размеры зон риска и некроза определяли при помощи компьютерной планиметрии с использованием программы Adobe Photoshop 6.0. Полученные в исследовании результаты заносились в электронную таблицу Excel 7.0 и обрабатывались с помощью стандартного пакета статистических программ Statistica 8.0. Данные представлены в формате среднее \pm стандартная ошибка среднего. Статистическая значимость различий данных оценивалась при помощи ANOVA и теста множественных сравнений Данна. Значения $p < 0,05$ рассматривались как достоверные.

Для оценки антиаритмического эффекта ДИПК и ДИПостК подсчитывалась общая длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной острой коронарной окклюзии - фибрилляции желудочков, пароксизмальной желудочковой тахикардии, парной желудочковой экстрасистолии, желудочковой экстрасистолии по типу бигеминии. На основе полученных данных рассчитывались медиана и интерквартильный размах (25-й; 75-й процентиля). При сравнении групп использовали критерий Крускала—Уоллиса и тест множественных сравнений Данна.

Критериями исключения животных из опытов являлись: ЧСС до начала эксперимента менее 300 ударов в минуту, АДср. ниже 60 мм рт. ст. и наличие желудочковых экстрасистол до начала эксперимента.

Результаты и их обсуждение. Показатели гемодинамики (АДср., мм рт. ст. и ЧСС, уд/мин), регистрируемые на протяжении эксперимента, во всех группах старых и молодых крыс представлены в **таблице 1**. В группах старых крыс, в которых воспроизводился феномен ДИПК, в течение первых минут после окклюзии ПНКА отмечалось статистически

незначимое, кратковременное (3-5 мин) снижение АДср. примерно на 20 мм рт. ст. В дальнейшем, с начала реперфузии и до конца эксперимента в указанных группах старых крыс показатель АДср. оставался относительно стабильным по сравнению с его исходным значением ($p > 0,05$).

В группах старых крыс, в которых воспроизводился феномен ДИПостК, в течение первых минут после острой коронарной окклюзии также имело место кратковременное снижение АДср. на 20-25 мм рт. ст. ($p > 0,05$). К началу реперфузии и далее на протяжении всего эксперимента в данных группах старых крыс показатель АДср. статистически значимо не изменялся по сравнению с его исходным значением.

В группах ДИПКстар. и ДИПКстар.+атропин на протяжении всего эксперимента статистически значимых различий показателя ЧСС от его исходного значения не выявлено. Однако, в группе ДИПКстар.+метопролол на протяжении всего эксперимента отмечалось статистически значимое снижение ЧСС по сравнению с его исходным значением ($p < 0,01$), что вполне закономерно, учитывая β -адреноблокирующее и, соответственно, отрицательное хронотропное действие метопролола.

В группах ДИПостКстар. и ДИПостКстар.+атропин ЧСС на протяжении всего эксперимента статистически значимо не изменялась по сравнению с величиной данного показателя до начала эксперимента. В группе ДИПостКстар.+метопролол начиная с 30-й минуты реперфузии имело место статистически значимое снижение ЧСС по сравнению с его исходным значением ($p < 0,01$).

В группах молодых крыс, в которых воспроизводились феномены ДИПК и ДИПостК, статистически значимых отличий АДср. от его исходного значения на протяжении всего эксперимента не выявлено. В указанных группах молодых крыс на протяжении эксперимента отмечалась стабильная динамика ЧСС ($p > 0,05$), за исключением группы ДИПостКмол.+метопролол, в которой начиная с 30-й минуты реперфузии имело место статистически значимое снижение ЧСС по сравнению с исходным значением данного показателя ($p < 0,05$).

Таким образом, метопролол после внутривенного введения в дозе 1 мг/кг оказывал характерное влияние на ЧСС как у старых, так и у молодых крыс.

При сравнении ДП, характеризующего потребность миокарда в кислороде, во всех экспериментальных группах старых и молодых крыс до начала эксперимента статистически значимых различий не выявлено. В группе ДИПКстар.+метопролол с начала острой ишемии миокарда, а также в группах ДИПостКстар.+метопролол и ДИПостКмол.+метопролол с 30-й минуты реперфузии имело место статистически значимое снижение ДП по сравнению с его

исходным значением ($p < 0,01$). Снижение ДП в указанных группах животных обусловлено значительным понижением ЧСС после введения метопролола.

Длительность ишемических нарушений сердечного ритма (медиана и интерквартильный размах) у старых крыс представлена на **рисунке 1**. Длительность аритмий в группе ДИПКстар. составила 161 (42; 256) с, ДИПКстар.+атропин – 40 (1; 100) с ($p < 0,05$ по сравнению с группой ДИПКстар.), ДИПКстар.+метопролол - 4 (2; 13) с ($p < 0,01$). В группе ДИПостКстар. имели место нарушения сердечного ритма продолжительностью 72 (33; 226) с, ДИПостКстар.+атропин – 50 (22; 151) с, ДИПостКстар.+метопролол - 56 (33; 165) с.

Следовательно, у старых крыс в группах ДИПКстар.+атропин и ДИПКстар.+метопролол отмечалось статистически значимое снижение длительности аритмий во время острой коронарной окклюзии по сравнению с группой ДИПКстар. Как упоминалось выше, антиаритмический эффект феномена ДИПК у старых крыс не воспроизводится [4], однако, результаты выполненного исследования дают основания заключить, что у старых крыс после внутривенного введения метопролола в дозе 1 мг/кг, которое осуществлялось за 10 мин до воспроизведения ДИПК, имеет место выраженный антиаритмический эффект указанного феномена (рисунок 1).

Длительность ишемических нарушений сердечного ритма (медиана и интерквартильный размах) у молодых крыс представлена на **рисунке 2**. Длительность аритмий в группе ДИПКмол. составила 30 (3; 133) с, ДИПКмол.+атропин – 59 (37; 189) с, ДИПКмол.+метопролол - 11 (7; 117) с. В группе ДИПостКмол. выявлены нарушения сердечного ритма продолжительностью 153 (109; 166) с, ДИПостКмол.+атропин – 108 (52; 136) с, ДИПостКмол.+метопролол - 101 (72; 141) с.

Статистически значимых различий между анализируемыми группами старых и молодых крыс по показателю размера зоны риска в миокарде левого желудочка не выявлено (**рисунки 3 и 4**).

На **рисунке 5** представлены размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка во всех группах старых крыс. Средняя зона некроза в группе ДИПКстар. составила 20 ± 2 %, ДИПКстар.+атропин - 19 ± 2 %, ДИПКстар.+метопролол - 19 ± 1 %. В группе ДИПостКстар. была выявлена зона некроза размером 24 ± 2 %, ДИПостКстар.+атропин - 19 ± 2 %, ДИПостКстар.+метопролол - 23 ± 2 %.

Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка во всех группах молодых крыс представлены на **рисунке 6**. Зона некроза в группе ДИПКмол. составила 19 ± 1 %, ДИПКмол.+атропин - 36 ± 3 % ($p < 0,01$ по сравнению с группой ДИПКмол.), ДИПКмол.+метопролол - 24 ± 3 %. При воспроизведении феномена ДИПостК у молодых крыс

в группе ДИПостКмол. выявлена зона некроза размером 25 ± 2 %, ДИПостКмол.+атропин - 38 ± 3 % ($p < 0,05$), ДИПостКмол.+метопролол - 32 ± 4 %.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у молодых крыс в группах ДИПКмол.+атропин и ДИПостКмол.+атропин имеет место статистически значимое увеличение размеров зоны некроза миокарда по сравнению с группами ДИПКмол. и ДИПостКмол. соответственно. Известно, что феномены ДИПК и ДИПостК у молодых крыс оказывают выраженный противоишемический эффект [5, 9, 10]. Учитывая, что в группах ДИПКмол.+атропин и ДИПостКмол.+атропин противоишемический эффект соответствующих феноменов не воспроизводится, есть основания заключить, что активность М-холинореактивных систем имеет важное значение в механизмах реализации противоишемического эффекта феноменов ДИПК и ДИПостК у молодых крыс. Сопоставимые размеры зоны некроза миокарда в группах ДИПКстар.+атропин и ДИПостКстар.+атропин по сравнению с группами ДИПКстар. и ДИПостКстар. соответственно свидетельствуют о том, что М-холинореактивные системы не имеют существенной значимости в механизмах реализации противоишемического эффекта феноменов ДИПК и ДИПостК у старых крыс. Принимая во внимание отсутствие статистически значимых различий размеров зоны некроза миокарда в соответствующих группах старых и молодых крыс после внутривенного введения метопролола, также есть основания заключить, что активность β -адренореактивных систем не имеет важного значения в механизмах реализации противоишемического эффекта феноменов ДИПК и ДИПостК у старых и молодых крыс.

Известно, что в миокарде старых животных происходят различные морфо-функциональные изменения. В частности, в миокарде старых крыс имеет место усиление процессов свободнорадикального окисления [8]. Активация указанных процессов ведет к нарастанию митохондриальной дисфункции в кардиомиоцитах, что, в свою очередь, приводит к повышению оксидации тетрагидробиоптерина (ТГБП) и снижению его содержания в клетке. Потеря ТГБП, как молекулы-кофактора эндотелиальной NO-синтетазы, приводит к значительному снижению активности данного фермента. Указанная последовательность событий обуславливает снижение у старых крыс синтеза монооксида азота (NO) [13], который играет важную роль в механизмах реализации кардиопротекторных эффектов феноменов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования [3].

К. Przyklenk et al. (2008) показали, что у старых крыс имеет место снижение фосфорилирования ERK (Extracellular signal-regulated kinases) [11], а ERK является одним из ключевых компонентов RISK-киназного пути (Reperfusion injury salvage kinase), который имеет важное значение в реализации кардиопротекторных эффектов феноменов локального

и дистантного ишемического пре- и посткондиционирования [3]. Более того, у старых животных снижена экспрессия и активность фактора STAT3, который играет ключевую роль в реализации SAFE-киназного пути (Survivor activating factor enhancement) [6]. Как известно, SAFE-киназный, или альтернативный, путь имеет важное значение в механизмах ограничения реперфузионного повреждения миокарда [3].

Стоит отметить, что повреждение в указанных сигнальных каскадах ведет к нарушению открытия пор временной митохондриальной проницаемости мембраны митохондрий. Кроме того, оксидативное повреждение митохондрий, ведущее к митохондриальной Ca^{2+} -перегрузке, также приводит к открытию пор временной митохондриальной проницаемости и последующему высвобождению цитохрома-с. Высвобождение цитохрома-с из митохондрий является ключевым шагом, ведущим к программированной клеточной гибели. Причем скорость клеточной гибели повышается с возрастом и способствует снижению числа функционирующих кардиомиоцитов и активации фиброзных процессов [6].

Исследование, проведенное O.R. Rana et al. (2010), показало сниженную экспрессию ацетилхолинтрансферазы в кардиомиоцитах старых животных по сравнению с кардиомиоцитами молодых особей [12]. Данный факт может свидетельствовать о нарушении процессов холинергической регуляции сердечной деятельности у старых животных. Следовательно, есть основания полагать, что отсутствие существенной значимости М-холинореактивных систем в механизмах реализации противоишемического эффекта феноменов ДИПК и ДИПостК у старых крыс может объясняться нарушением холинергической регуляции сердечной деятельности.

Выводы. Результаты выполненного исследования дают основания заключить, что М-холино- и β -адренореактивные системы не имеют важного значения в механизмах реализации противоишемического эффекта дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у старых крыс. После введения метопролола, которое осуществлялось до воспроизведения феномена ДИПК, у старых крыс имеет место выраженный антиаритмический эффект данного феномена.

Литература

1. Мрочек А.Г. и др. Сердечно-сосудистые заболевания в Республике Беларусь: анализ ситуации и стратегии контроля. Минск, 2011.
2. Мрочек А.Г., Булгак А.Г., Басалай М.В. и др. // Евразийский кардиологический журнал. 2014. № 1. С. 81-89.
3. Мрочек А.Г., Басалай М.В., Барсукевич В.Ч., Гурин А.В. // Кардиология в Беларуси. 2014. Т. 34, № 3. С. 88-109.
4. Юшкевич П.Ф., Висмонт Ф.И., Мрочек А.Г. // Кардиология в Беларуси. 2013. Т. 30, № 5. С. 30-34.
5. Basalay M., Barsukevich V., Mastitskaya S., Mrochek A. et al. // Exp. Physiol. 2012. Vol. 97, № 8. P. 908-917.
6. Ferdinandy P., Hausenloy D., Heusch G. et al. // Pharmacol. Rev. 2014. Vol. 66. P. 1142-1174.
7. Jensen R.V. et al. // Basic Res. Cardiol. 2012. Vol. 107. P. 285.
8. Lauzier B., Delemasure S., Debin R. et al. // Transplantation. 2008. Vol. 85, № 12. P. 1802-1808.
9. Li J., Xuan W., Yan R., Tropak M.B. et al. // Clin. Sci. 2011. Vol. 120, № 10. P. 451-462.
10. Ludman A.J., Yellon D.M., Hausenloy D.J. // Dis. Model Mech. 2010. Vol. 3. P. 35-38.
11. Przyklenk K., Maynard M., Darling C.E. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 51, № 14. P. 1393-1398.
12. Rana O.R. et al. // Auton. Neurosci. 2010. Vol. 156, № 1-2. P. 82-89.
13. Sack M., Murphy E. // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 16. P. 267-272.
14. Schmidt M.R., Kristiansen S.B., Botker H.E. // Circ. Res. 2013. Vol. 113, № 12. P. 1278-1280.

Таблица 1. Изменение показателей гемодинамики (АД_{ср.}, мм рт. ст. и ЧСС, уд/мин) у старых и молодых крыс

Экспериментальная группа		Старые крысы						Молодые крысы					
		ДИПК	ДИПК+ атропин	ДИПК+ метопролол	ДИПостК	ДИПостК+ атропин	ДИПостК+ метопролол	ДИПК	ДИПК+ атропин	ДИПК+ метопролол	ДИПостК	ДИПостК+ атропин	ДИПостК+ метопролол
До начала ОИМ	АД ср.	96±6	89±8	103±13	97±7	111±9	111±9	71±3	89±6	81±4	73±3	84±5	84±5
	ЧСС	458±10	375±35	450±26	436±24	410±25	400±23	397±7	388±8	377±13	410±16	427±19	437±12
Начало ОИМ	АД ср.	78±6	75±8	78±9	77±6	92±9	88±13	74±6	83±6	83±5	74±4	82±6	74±3
	ЧСС	498±11	300±27	258±27**	458±10	365±7	378±16	405±15	410±9	393±7	429±14	445±21	452±13
Начало реперфузии	АД ср.	86±6	80±7	85±7	87±6	91±10	78±9*	74±4	82±4	88±6	74±4	73±5	74±3
	ЧСС	469±13	288±27	250±26**	476±16	345±13	353±17	420±18	435±4	413±12	410±23	407±21	425±17
30' реперфузии	АД ср.	81±7	84±6	91±6	84±4	91±9	89±10	78±5	83±4	98±8	75±4	75±5	73±3
	ЧСС	482±9	290±15	245±23**	473±7	328±13	255±16**	410±19	444±5	407±12	404±22	417±19	348±8*
60' реперфузии	АД ср.	77±6	85±6	91±6	84±6	93±8	91±9	82±5	86±5	96±7	78±4	75±4	74±3
	ЧСС	470±10	293±14	238±23**	464±14	333±17	255±16**	414±17	441±6	410±10	410±22	405±25	355±10*
90' реперфузии	АД ср.	74±6	90±6	92±7	83±5	95±6	91±9	75±6	85±4	95±7	77±4	78±5	85±5
	ЧСС	456±7	285±19*	235±21**	461±10	328±15	258±17**	411±17	444±7	425±11	396±19	420±17	368±9*
120' реперфузии	АД ср.	72±6	90±6	92±7	82±5	95±6	94±9	73±4	85±5	90±7	85±3	80±4	81±4
	ЧСС	458±7	288±20	240±20**	471±13	315±16*	255±18**	417±14	445±6	427±12	426±16	433±14	383±9

*- статистически значимые отличия ЧСС в группах ДИПКстар.+атропин, ДИПостКстар.+атропин и ДИПостКмол.+метопролол на протяжении эксперимента по сравнению с исходным значением (p<0,05)

** - статистически значимые отличия ЧСС в группах ДИПКстар.+метопролол и ДИПостКстар.+метопролол на протяжении эксперимента по сравнению с исходным значением (p<0,01)

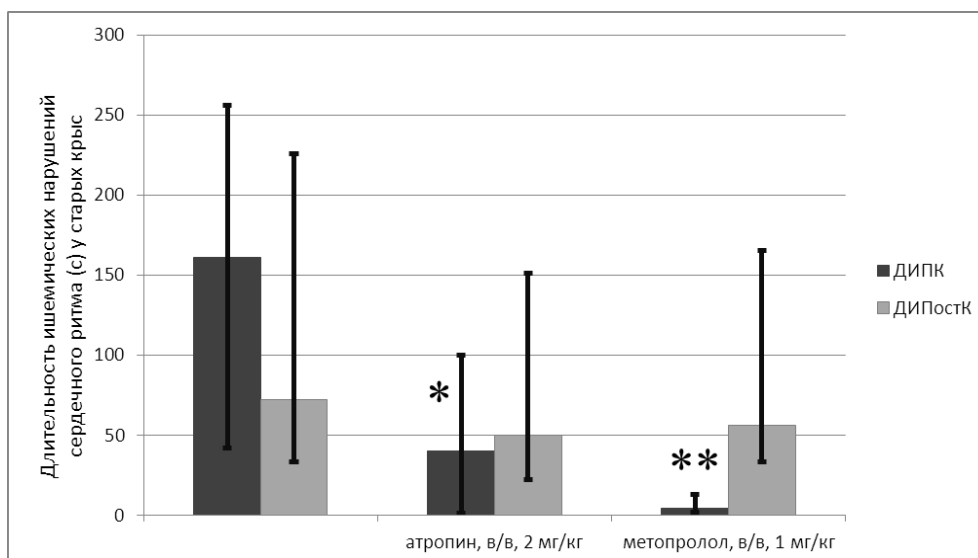


Рисунок 1. Длительность ишемических нарушений сердечного ритма (с) в группах старых крыс, в которых воспроизводились феномены DИПК и DИПостК

*- статистически значимые отличия длительности ишемических нарушений сердечного ритма в группе DИПКстар.+атропин по сравнению с группой DИПКстар. ($p < 0,05$);

** - статистически значимые отличия длительности ишемических нарушений сердечного ритма в группе DИПКстар.+метопролол по сравнению с группой DИПКстар. ($p < 0,01$).

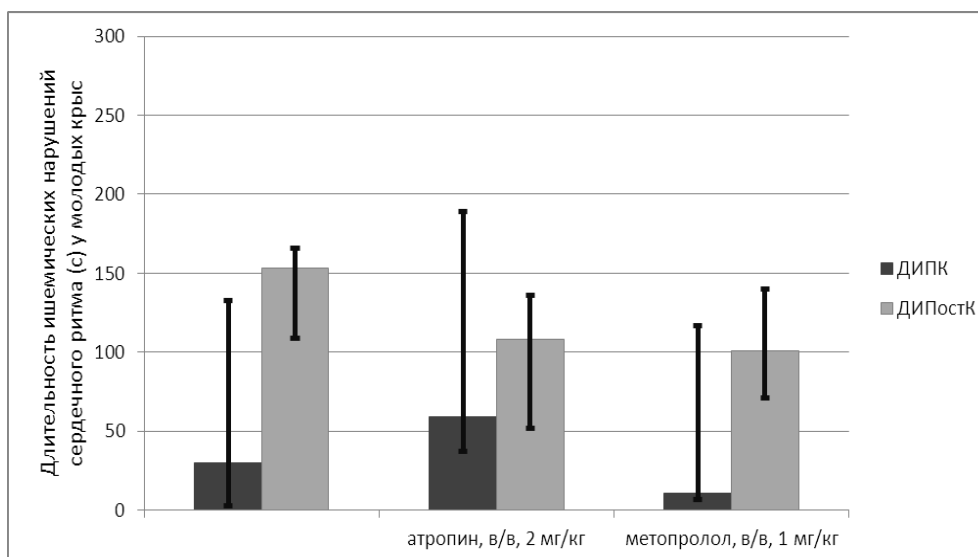


Рисунок 2. Длительность ишемических нарушений сердечного ритма (с) в группах молодых крыс, в которых воспроизводились феномены DИПК и DИПостК

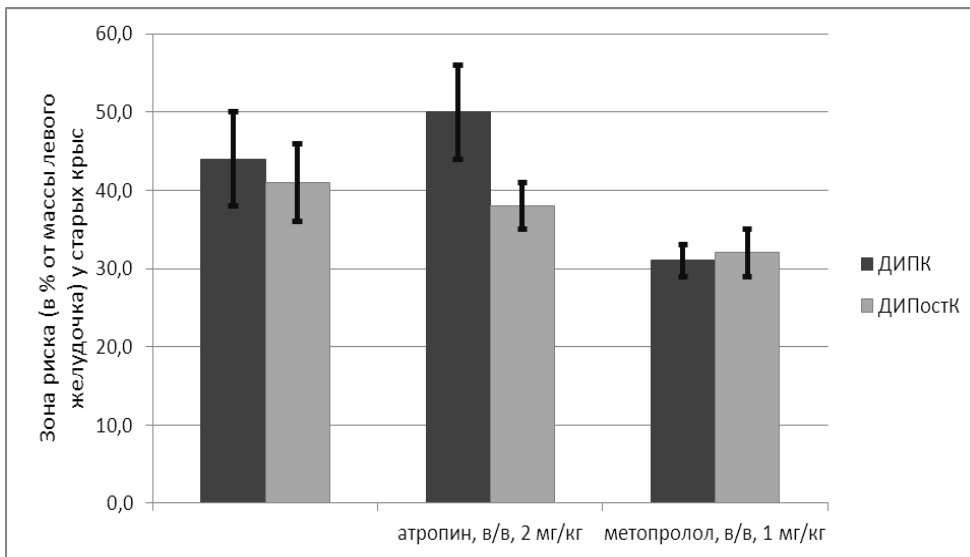


Рисунок 3. Размеры зоны риска (в % от массы левого желудочка) в группах старых крыс, в которых воспроизводились феномены ДИПК и ДИПостК

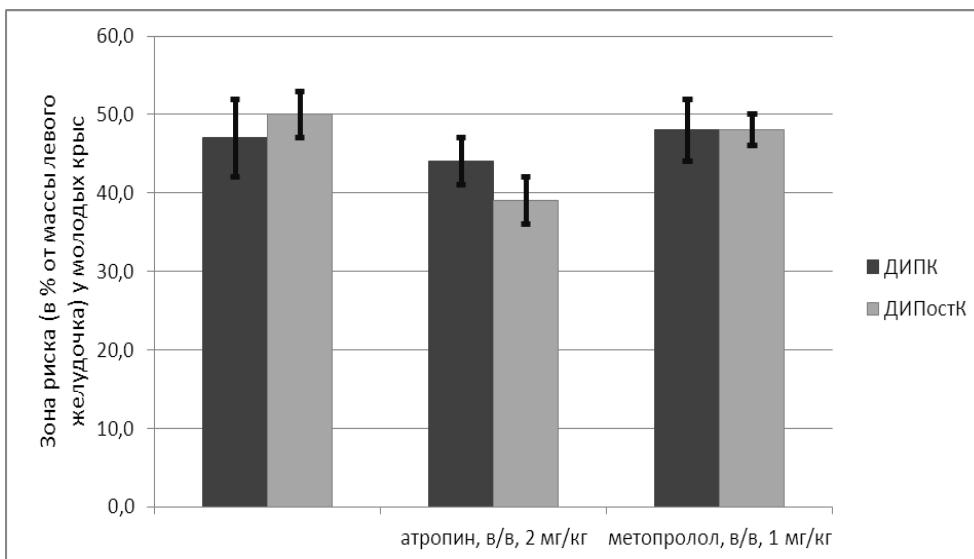


Рисунок 4. Размеры зоны риска (в % от массы левого желудочка) в группах молодых крыс, в которых воспроизводились феномены ДИПК и ДИПостК

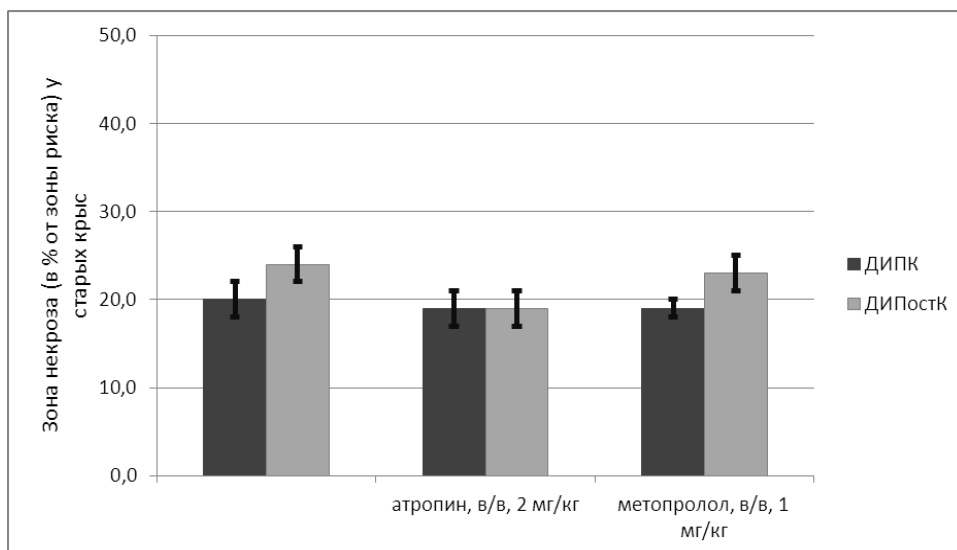


Рисунок 5. Размеры зоны некроза (в % от зоны риска) в группах старых крыс, в которых воспроизводились феномены ДИПК и ДИПостК

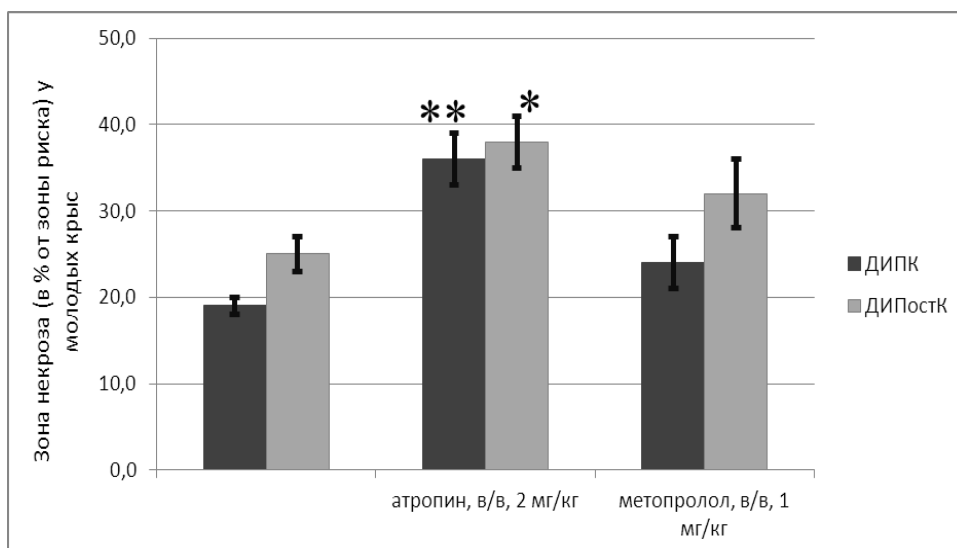


Рисунок 6. Размеры зоны некроза (в % от зоны риска) в группах молодых крыс, в которых воспроизводились феномены ДИПК и ДИПостК

*- статистически значимые отличия размера зоны некроза в группе ДИПостКмол.+атропин по сравнению с группой ДИПостКмол. ($p < 0,05$);

** - статистически значимые отличия размера зоны некроза в группе ДИПКмол.+атропин по сравнению с группой ДИПКмол. ($p < 0,01$).

П.Ф. ЮШКЕВИЧ¹, Ф.И. ВИСМОНТ¹, А.Г. МРОЧЕК²

ОБ УЧАСТИИ ХОЛИНО- И АДРЕНОРЕАКТИВНЫХ СИСТЕМ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕ- И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ У СТАРЫХ КРЫС

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Резюме

Настоящее исследование посвящено выявлению значимости М-холино- и β -адренореактивных систем в механизмах реализации кардиопротекторных эффектов феноменов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования миокарда у старых крыс. Установлено, что активность М-холино- и β -адренореактивных систем не имеет существенной значимости в механизмах реализации противоишемического эффекта феноменов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у старых крыс. Выявлено, что у старых крыс после введения метопролола, которое осуществлялось до воспроизведения дистантного ишемического прекодиционирования, имеет место выраженный антиаритмический эффект указанного феномена.

Ключевые слова: противоишемический эффект, антиаритмический эффект, дистантное ишемическое прекодиционирование, дистантное ишемическое посткондиционирование, ишемия, реперфузия, старые крысы, молодые крысы, зона риска, зона некроза, М-холинореактивные системы, β -адренореактивные системы.

P.F. JUSHKEVICH¹, F.I. VISMONT¹, A.G. MROCHEK²

ABOUT PARTICIPATION CHOLINO- AND ADRENOREACTIVE SYSTEMS IN MECHANISMS OF DEVELOPMENT CARDIOPROTECTIVE EFFECTS REMOTE ISCHEMIC PRE- AND POSTCONDITIONING IN OLD RATS

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

²Research Centre Cardiology, Minsk, Belarus

Summary

The aim of this study was to determine the participation M-cholino- and β -adrenoreactive systems in mechanisms of development cardioprotective effects phenomenon of remote ischemic pre- and postconditioning in old rats. It was found, that activity M-cholino- and β -adrenoreactive systems not play significant role in mechanisms of development antiischemic effect phenomenon of remote ischemic pre- and postconditioning in old rats. Administration of metoprolol before remote

ischemic preconditioning enhance antiarrhythmic effect phenomenon of remote ischemic preconditioning in old rats.

Key words: antiischemic effect, antiarrhythmic effect, remote ischemic preconditioning, remote ischemic postconditioning, ischemia, reperfusion, old rats, young rats, the area at risk, the area of necrosis, M-cholinoreactive systems, β -adrenoreactive systems.

УДК 616.127-001-085

Юшкевич П.Ф., Висмонт Ф.И., Мрочек А.Г. **Об участии холино- и адренореактивных систем в механизмах развития кардиопротекторных эффектов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у старых крыс** // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук.

Исследована значимость М-холино- и β -адренореактивных систем в механизмах реализации кардиопротекторных эффектов феноменов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования миокарда у старых крыс. Установлено, что активность М-холино- и β -адренореактивных систем не имеет существенной значимости в механизмах реализации противоишемического эффекта феноменов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у старых крыс. М-холинореактивные системы принимают непосредственное участие в развитии противоишемического эффекта ДИПК и ДИПостК у молодых крыс, в то время как β -адренореактивные системы не имеют существенной значимости в механизмах реализации данных феноменов. Выявлено, что после внутривенного введения метопролола в дозе 1 мг/кг, которое осуществлялось за 10 мин до воспроизведения дистантного ишемического преко́ндиционирования, у старых крыс имеет место выраженный антиаритмический эффект указанного феномена.

Табл. 1. Ил. 6. Библиогр. – 14 назв.