

**ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКИЙ И АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТЫ
ФЕНОМЕНОВ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕ- И
ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ У КРЫС С ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К НИТРАТАМ**

Юшкевич П.Ф., Висмонт Ф.И., Мрочек А.Г.

**УО «Белорусский государственный медицинский университет»
Республиканский научно-практический центр «Кардиология»**

Настоящее исследование посвящено выявлению воспроизводимости противоишемического и антиаритмического эффектов феноменов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования миокарда у крыс с толерантностью к нитратам. Установлено, что указанные феномены не эффективны в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка крыс с толерантностью к нитратам. Антиаритмический эффект феномена дистантного ишемического преко́ндиционирования у крыс с толерантностью к нитратам также не воспроизводится.

Ключевые слова: противоишемический эффект, антиаритмический эффект, дистантное ишемическое преко́ндиционирование, дистантное ишемическое постко́ндиционирование, ишемия, реперфузия, толерантность к нитратам, зона риска, зона некроза.

**ANTIISCHEMIC AND ANTIARRHYTHMIC EFFECTS PHENOMENONS OF
REMOTE ISCHEMIC PRE- AND POSTCONDITIONING IN RATS WITH NITRATE
TOLERANCE**

Jushkevich P.F., Vismont F.I., Mrochek A.G.

**Belarusian State Medical University
Research Centre Cardiology**

The aim of this study was to determine the antiischemic and antiarrhythmic effects phenomenon of remote ischemic pre- and postconditioning in rats with nitrate tolerance. It was found, that remote ischemic pre- and postconditioning in rats with nitrate tolerance not protect myocardium against irreversible ischemia-reperfusion injury. Remote ischemic preconditioning not protect myocardium against arrhythmias in rats with nitrate tolerance.

Key words: antiischemic effect, antiarrhythmic effect, remote ischemic preconditioning, remote ischemic postconditioning, ischemia, reperfusion, nitrate tolerance, the area at risk, the area of necrosis.

Введение

На сегодняшний день заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующее положение среди причин смертности населения Республики Беларусь [1]. В структуре данной группы заболеваний одна из ведущих позиций принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС). Учитывая тот факт, что у больных с ИБС имеет место повышенный риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), поиск новых, эффективных методов кардиопротекции при острых нарушениях коронарного кровотока является актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины. В частности, экспериментальные исследования последних лет продемонстрировали высокую противоишемическую и антиаритмическую эффективность дистантной ишемии конечности, не только предшествующей длительной ишемии миокарда – дистантное ишемическое прекондиционирование (ДИПК) [2, 3, 4], но и осуществляемой через определенное (10 мин) время после начала реперфузии миокарда – дистантное ишемическое посткондиционирование (ДИПостК) [5]. Способность ДИПК и ДИПостК оказывать противоишемическое и антиаритмическое действие показана не только в экспериментальных исследованиях, но и в клинической практике [6, 7, 8, 9, 10].

На сегодняшний день важное значение в фармакотерапии ИБС по-прежнему принадлежит группе органических нитратов, которые широко применяются для купирования и профилактики приступов стабильной стенокардии. Однако, широкое клиническое применение органических нитратов, в частности нитроглицерина, ограничено быстрым развитием толерантности к их клиническим эффектам [12, 13, 14].

Результаты экспериментальных и клинических исследований указывают на способность нитроглицерина индуцировать развитие кардиопротекторных эффектов, сходных с аналогичными эффектами феномена локального ишемического прекондиционирования [15, 16, 17]. Более того, данные некоторых исследований указывают на сохранность указанной кардиопротекции даже при развитии толерантности к нитроглицерину [17, 23]. Такая способность нитроглицерина легко объяснима, учитывая то, что синтез монооксида азота (NO) является ключевым и общим звеном механизмов реализации как гемодинамических эффектов нитроглицерина, так и кардиопротекторных эффектов ишемического прекондиционирования.

Известно, что в клинической практике необходимость защиты миокарда от острого ишемического и реперфузионного повреждения часто возникает у пациентов с толерантностью к нитратам. При этом толерантность к нитратам может оказывать существенное влияние на воспроизводимость кардиопротекторных эффектов феноменов ДИПК и ДИПостК [18].

Имеющиеся в литературе данные экспериментальных исследований указывают на отсутствие воспроизводимости кардиопротекторных эффектов феноменов локального ишемического пре- и посткондиционирования у экспериментальных животных с толерантностью к нитратам [19, 20]. В тоже время сведения о воспроизводимости противоишемического и антиаритмического эффектов феноменов ДИПК и ДИПостК у экспериментальных животных с толерантностью к нитратам в современной литературе отсутствуют.

Цель исследования – выявление воспроизводимости противоишемического и антиаритмического эффектов феноменов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования миокарда у крыс с толерантностью к нитратам.

Материалы и методы исследования

Исследование эффективности ДИПК и ДИПостК выполнено на 32 наркотизированных крысах-самцах линии Wistar с толерантностью к нитратам. Масса крыс составляла – 230-250 г., а их возраст – 3-4 мес. Толерантность к нитратам вызывали подкожным введением животным раствора нитроглицерина (концентрат для приготовления раствора для инфузий в ампулах, 1% (10 мг/мл) по 2 мл, ООО «Опытный завод ГНЦЛС», Харьков, Украина) в суточной дозе 40 мг/кг в течение 3-х дней. Рабочий раствор нитроглицерина готовился *ex tempore* путем разведения 1 мл (1/2 ампулы) концентрата нитроглицерина в 19 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Суточную дозу нитроглицерина делили на 3 введения, при этом во время первого вводили 5 мл 0,05% раствора нитроглицерина, второго – также 5 мл, а третьего – 10 мл [19, 21, 22, 23]. В качестве контроля использовали 21 крысу с аналогичными характеристиками, которым в течение 3-х дней по аналогичной схеме подкожно вводили 0,9% раствор натрия хлорида (крысы без толерантности к нитратам). Для подтверждения наличия толерантности к нитратам перед моделированием острой ишемии миокарда всем крысам с толерантностью к нитратам и без нее внутривенно вводились возрастающие микродозы нитроглицерина – 1, 3, 10, 30 и 100 мкг/кг. При этом гемодинамический ответ на каждую введенную дозу нитроглицерина оценивался по наличию или отсутствию снижения артериального давления (АД). Каждая последующая доза нитроглицерина вводилась после стабилизации АД (возврату АД к исходным значениям), при его изменении в ответ на введение предыдущей дозы [19, 23].

Воспроизведение экспериментальных протоколов на крысах с толерантностью к нитратам выполнялось через 12 часов после последнего введения нитроглицерина. Для наркотизации животных использовали этаминал натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно с последующей внутривенной инфузией поддерживающей дозы 10 мг/кг/час. Крыс

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 АД, полученные при этом данные обрабатывались с помощью компьютерной программы Spike 4. Для определения АД крысам канюлировали правую общую сонную артерию. Температура тела измерялась в прямой кишке с помощью электротермометра Harvard (Великобритания) и поддерживалась электрогрелкой на уровне 37,0°C.

Грудную клетку наркотизированного животного вскрывали в четвертом межреберном промежутке слева. В контрольной группе крыс с толерантностью к нитратам после 15-минутной стабилизации гемодинамики выполняли 30-минутную окклюзию передней нисходящей коронарной артерии (ПНКА) путем механического ее пережатия при помощи фишки (контроль, n=9). 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 минут. Животные опытных групп с толерантностью к нитратам (ДИПК, n=9 и ДИПостК, n=14) дополнительно подвергались воздействию 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий соответственно за 10 мин до и через 10 мин после 30-минутной острой ишемии миокарда. Через 12 часов после последнего введения 0,9% раствора натрия хлорида аналогичные протоколы экспериментов выполнялись на крысах без толерантности к нитратам (контроль, n=7, ДИПК, n=7, ДИПостК, n=7).

Изучались следующие показатели гемодинамики: среднее АД (АД_{ср.}), частота сердечных сокращений (ЧСС), двойное произведение (ДП). АД_{ср.} рассчитывали как АД диастолическое + 1/3(АД систолическое – АД диастолическое), ДП – как ЧСС×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, а также каждые 30 минут в течение реперфузии. Кроме того, при подтверждении наличия толерантности к нитратам регистрировалось исходное значение АД_{ср.}, а также его значение после введения каждой микродозы нитроглицерина.

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 определялась, как не окрашенная в синий цвет. Затем сердце извлекали и отделяли правый желудочек. После замораживания в морозильной камере (-20°C в течение 30 мин) левый желудочек разрезали на 6 поперечных срезов. Срезы взвешивали на торсионных весах, затем их сканировали при помощи сканера HP 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, а 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. Статистическая значимость различий данных оценивалась при помощи ANOVA и теста множественных сравнений Данна. Данные представлены в формате среднее \pm стандартная ошибка среднего. 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 (ФЖ), пароксизмальной желудочковой тахикардии (ПЖТ), парной желудочковой экстрасистолии, желудочковой экстрасистолии по типу бигеминии, также оценивалось наличие реперфузионных нарушений сердечного ритма. На основе полученных данных рассчитывались медиана (Me) 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 и АДср. ниже 60 мм. рт. ст.

Результаты и их обсуждение

Выживаемость крыс с толерантностью к нитратам после острой коронарной окклюзии составила 65,6% (11 крыс из 32 погибли во время острой ишемии миокарда). Причем показатель выживаемости в контрольной группе составил 77,8%, в группе ДИПК – также 77,8%, в группе ДИПостК – 50,0%. Таким образом, из каждой экспериментальной группы крыс с толерантностью к нитратам для последующего анализа данных было отобрано по 7 животных.

Динамика АДср. при подтверждении наличия толерантности к нитратам у крыс, которым предварительно в течение 3-х дней подкожно вводился нитроглицерин в суточной дозе 40 мг/кг, представлена на рис. 1. При введении нитроглицерина в дозах 1, 3, 10 и 30 мкг/кг животным, которым предварительно в течение 3-х дней вводился нитроглицерин в суточной дозе 40 мг/кг, АДср. практически не отличалось от своего исходного значения во всех группах. Однако, при введении нитроглицерина в дозе 100 мкг/кг во всех группах крыс отмечалось снижение АДср. ($p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями). При проведении аналогичного тестирования у животных, которым предварительно в течение 3-х дней подкожно вводился 0,9% раствор натрия хлорида, во всех группах отмечалось снижение АДср. в ответ на введение всего спектра доз нитроглицерина ($p < 0,05$). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии толерантности к нитроглицерину у животных, которым предварительно в течение 3-х дней вводился нитроглицерин в суточной дозе 40 мг/кг, а также о ее отсутствии у животных, которым предварительно вводился раствор натрия хлорида.

Показатели гемодинамики во время эксперимента (после вскрытия грудной клетки, в начале 30-минутной ишемии миокарда, в начале реперфузии и далее каждые 30 минут в течение реперфузии) во всех группах крыс с толерантностью к нитратам и без нее представлены в табл. 1. Статистически значимых отличий по показателю АДср. между анализируемыми группами крыс с толерантностью к нитратам на протяжении всего эксперимента выявлено не было ($p > 0,05$). Однако, во всех группах крыс с толерантностью к нитратам в течение первых минут после окклюзии ПНКА отмечалось кратковременное (3-5 мин), статистически незначимое снижение АДср. примерно на 10-15 мм. рт. ст. Во время окончания острой коронарной окклюзии (начало реперфузии) в контрольной группе и группе ДИПК происходило статистически незначимое (также на 10-15 мм. рт. ст.) повышение АДср., а в группе крыс, в которой воспроизводился феномен ДИПостК, напротив, АДср. продолжало снижаться ($p > 0,05$). В дальнейшем в период реперфузии показатель АДср. во всех группах крыс с толерантностью к нитратам оставался относительно стабильным.

Статистически значимых отличий между анализируемыми группами крыс с толерантностью к нитратам по показателю ЧСС на протяжении всего эксперимента выявлено не было ($p > 0,05$). В течение первых минут после окклюзии ПНКА в группах крыс, в которых воспроизводились феномены ДИПК и ДИПостК, имело место статистически незначимое повышение ЧСС примерно на 20-25 уд/мин, а в контрольной группе, напротив, отмечалось статистически незначимое снижение ЧСС примерно на 10-15 уд/мин. Во время начала реперфузии во всех группах крыс с толерантностью к

нитратам отмечалось повышение ЧСС, причем в контрольной группе повышение ЧСС оказалось статистически значимым ($p < 0,05$). В дальнейшем в период реперфузии ЧСС во всех группах крыс с толерантностью к нитратам оставалась относительно стабильной. Показатели гемодинамики у крыс без толерантности к нитратам статистически значимо не отличались от таковых у крыс с толерантностью к нитратам ($p > 0,05$) (табл. 1).

При сравнении ДП, характеризующего потребность миокарда в кислороде, во всех группах крыс с толерантностью к нитратам и без нее до начала эксперимента статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). В дальнейшем в начале острой ишемии миокарда, в начале реперфузии и на протяжении всего периода реперфузии величина ДП в анализируемых группах крыс с толерантностью к нитратам и без нее также статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$). Кроме того, достоверных различий между соответствующими группами крыс с толерантностью к нитратам и без нее по показателю ДП на протяжении всего эксперимента также не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, все анализируемые группы животных с толерантностью к нитратам и без нее сопоставимы по потребности миокарда в кислороде.

Длительность нарушений ритма сердца во время 30-минутной окклюзии ПНКА (медиана и интерквартильный размах) у крыс с толерантностью к нитратам и без нее представлена на рис. 2. В контрольной группе крыс с толерантностью к нитратам во время ишемии миокарда наблюдались нарушения ритма общей длительностью от 33 до 259 с. При этом, у 5 из 7 крыс отмечалась ФЖ, а у 4 из 7 – ПЖТ. Реперфузионные нарушения сердечного ритма имели место у 4 крыс контрольной группы. В группе крыс с толерантностью к нитратам, в которой воспроизводился феномен ДИПК, длительность ишемических нарушений сердечного ритма составила от 8 до 287 с. ФЖ имела место у 3 крыс данной группы, а ПЖТ наблюдалась у 4 животных группы ДИПК. Реперфузионные нарушения сердечного ритма были выявлены также у 4 из 7 крыс группы ДИПК. В группе крыс с толерантностью к нитратам, в которой воспроизводился феномен ДИПостК, во время острой ишемии миокарда отмечались нарушения ритма сердца продолжительностью от 0 до 156 с. У 4 из 7 крыс данной группы была выявлена ФЖ, а ПЖТ наблюдалась у 3 крыс указанной группы. Реперфузионные нарушения сердечного ритма имели место у 5 животных группы ДИПостК. Длительность аритмий в контрольной группе составила 86 (34; 138) с, в группе ДИПК – 71 (12; 264) с, в группе ДИПостК - 54 (5; 107) с (рис. 2).

Таким образом, у крыс с толерантностью к нитратам длительность аритмий во время острой коронарной окклюзии во всех анализируемых группах статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$). Отсутствие отличий в длительности ишемических

нарушений ритма сердца у животных группы ДИПостК по сравнению с контрольной группой обусловлено тем, что ДИПостК не оказывает влияние на выраженность нарушений сердечного ритма во время острой ишемии миокарда. Однако, отсутствие статистически значимых отличий данного показателя у крыс группы ДИПК по сравнению с животными контрольной группы свидетельствует о том, что антиаритмический эффект феномена ДИПК у крыс с толерантностью к нитратам не воспроизводится.

При воспроизведении феноменов ДИПК и ДИПостК у крыс без толерантности к нитратам длительность аритмий во время острой коронарной ишемии в контрольной группе составила 230 (102; 302) с, в группе ДИПК – 5 (0; 13) с ($p < 0,05$), в группе ДИПостК – 212 (99; 301) с. Следовательно, у крыс без толерантности к нитратам длительность аритмий во время острой коронарной ишемии в контрольной группе и группе ДИПостК также сопоставима. Общая длительность ишемических нарушений ритма сердца в группе ДИПК была значительно меньше, чем аналогичный показатель в контрольной группе ($p < 0,05$), что свидетельствует о том, что у крыс без толерантности к нитратам антиаритмический эффект феномена ДИПК воспроизводится.

Таким образом, антиаритмический эффект феномена ДИПК у крыс с толерантностью к нитратам не воспроизводится, в отличие от крыс без толерантности к нитратам, у которых воспроизводится выраженный антиаритмический эффект феномена ДИПК.

Статистически значимых различий между анализируемыми группами крыс с толерантностью к нитратам и без нее по показателю размеров зоны риска не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, размеры зоны риска во всех группах крыс были сопоставимы (рис. 3).

На рис. 4 представлены размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка во всех группах крыс с толерантностью к нитратам и без нее. Средняя зона некроза в контрольной группе крыс с толерантностью к нитратам составила $47 \pm 6\%$ (у крыс без толерантности к нитратам - $44 \pm 5\%$). В группе крыс с толерантностью к нитратам, в которой воспроизводился феномен ДИПК, формировался сопоставимый с контрольной группой размер зоны некроза - $42 \pm 7\%$ (у крыс без толерантности к нитратам - $19 \pm 2\%$, $p < 0,01$). В группе крыс с толерантностью к нитратам, в которой воспроизводился феномен ДИПостК, также отмечался сопоставимый с группой контроля размер зоны некроза - $33 \pm 3\%$ (у крыс без толерантности к нитратам - $20 \pm 3\%$, $p < 0,01$).

Следовательно, данные исследования свидетельствуют об отсутствии противоишемического эффекта феноменов ДИПК и ДИПостК у крыс с толерантностью к

нитратам. У крыс без толерантности к нитратам, напротив, воспроизводится выраженный противоишемический эффект феноменов ДИПК и ДИПостК.

Возникает вопрос, каковы возможные причины отсутствия противоишемического эффекта изучаемых феноменов у экспериментальных животных с толерантностью к нитратам. Можно предполагать, что причины отсутствия воспроизводимости противоишемического эффекта феноменов ДИПК и ДИПостК могут быть тесно связаны с механизмами развития толерантности к нитратам. Показано, что важная роль в механизмах развития толерантности к нитратам принадлежит индукции образования свободных радикалов и последующему развитию эндотелиальной дисфункции [12]. Кроме того известно, что органические нитраты, в том числе нитроглицерин, являются пролекарствами и для проявления их вазодилатационной активности необходим процесс трансформации органических нитратов в NO, т.к. сами нитраты не обладают указанной активностью. Следовательно, можно предполагать, что ключевую роль в развитии толерантности к нитратам могут играть процессы, нарушающие трансформацию и активацию нитратов. Так в некоторых исследованиях было показано, что при развитии толерантности к нитратам происходит значительное снижение активности фермента альдегиддегидрогеназы 2-го типа, ответственного за процесс трансформации нитроглицерина в нитрит и динитрат [11, 13]. Высказано предположение, что дефицит внутриклеточных SH-групп, необходимых для синтеза NO, и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы также могут иметь значение при развитии толерантности к нитратам [11]. В исследовании Liu C.Q. et al. (2008) также установлено, что при развитии толерантности к нитратам имеет место повышение активности фермента фосфодиэстеразы 5-го типа, ответственного за разрушение циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в гладких мышцах сосудов [14].

В исследовании Fekete V. et al. (2013) установлено, что наличие толерантности к нитратам не оказывает влияние на активность Akt (протеинкиназа B), ERK (Extracellular signal-regulated kinases) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), которые являются ключевыми звеньями в механизмах реализации RISK-киназного пути (The Reperfusion Injury Salvage Kinase) и синтеза NO, имеющих важное значение в реализации кардиопротекторных эффектов ишемического пре- и посткондиционирования [19].

Как известно, важная роль в механизмах развития толерантности к нитратам принадлежит индукции образования свободных радикалов и последующему развитию эндотелиальной и митохондриальной дисфункции [12]. В свою очередь, согласно данным Sack M. et al. (2011), нарастающая митохондриальная дисфункция приводит к повышению оксидации тетрагидробиоптерина (ТГБП) и, соответственно, снижению его содержания в

клетке. Потеря ТГБП, как молекулы-кофактора eNOS, приводит к значительному снижению активности данного фермента, что ведет к снижению синтеза NO [24]. Таким образом, есть основания полагать, что снижение активности процессов синтеза NO может объяснять отсутствие воспроизводимости противоишемического эффекта феноменов ДИПК и ДИПостК у крыс с толерантностью к нитратам.

Стоит отметить, что согласно данным Janssens et al. (2014), ингаляционное введение NO пациентам с ОИМ способствовало формированию меньших размеров зоны повреждения миокарда у пациентов, которые предварительно не принимали нитроглицерин, по сравнению с больными, предварительно принимавшими данное лекарственное средство [25].

Выводы

Феномены ДИПК и ДИПостК не эффективны в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка крыс с толерантностью к нитратам. Антиаритмический эффект феномена ДИПК у крыс с толерантностью к нитратам также не воспроизводится.

Табл. 1 Показатели гемодинамики (АД ср., мм. рт. ст. и ЧСС, уд/мин) в контрольной группе и группах крыс, в которых воспроизводились феномены ДИПК и ДИПостК (крысы с толерантностью к нитратам и без нее)

Группа		Контроль		ДИПК		ДИПостК	
Крысы с толерантностью/ без толерантности к нитратам		Крысы с тол-ю	Крысы без тол-ти	Крысы с тол-ю	Крысы без тол-ти	Крысы с тол-ю	Крысы без тол-ти
До начала ОИМ	АД ср.	86±6	86±5	83±8	71±3	90±13	73±3
	ЧСС	427±10	417±9	436±10	397±7	424±10	410±16
Начало ОИМ	АД ср.	70±6	77±8	75±9	74±6	84±8	74±4
	ЧСС	417±14	439±6	453±17	405±15	439±10	429±14
Начало реперфузии	АД ср.	81±8	74±2	86±4	74±4	80±5	74±4
	ЧСС	456±20	413±16	461±8	420±18	456±10	410±23
30' реперфузии	АД ср.	94±8	74±4	81±6	78±5	87±9	75±4
	ЧСС	457±24	411±12	454±8	410±19	454±5	404±22
60' реперфузии	АД ср.	97±9	73±4	79±6	82±5	86±7	78±4
	ЧСС	443±28	413±15	454±11	414±17	453±9	410±22
90' реперфузии	АД ср.	97±9	78±3	80±6	75±6	83±7	77±4
	ЧСС	450±25	433±14	461±11	411±17	449±10	396±19
120' реперфузии	АД ср.	90±7	82±5	80±7	73±4	80±8	85±3
	ЧСС	443±25	436±20	456±10	417±14	449±11	426±16

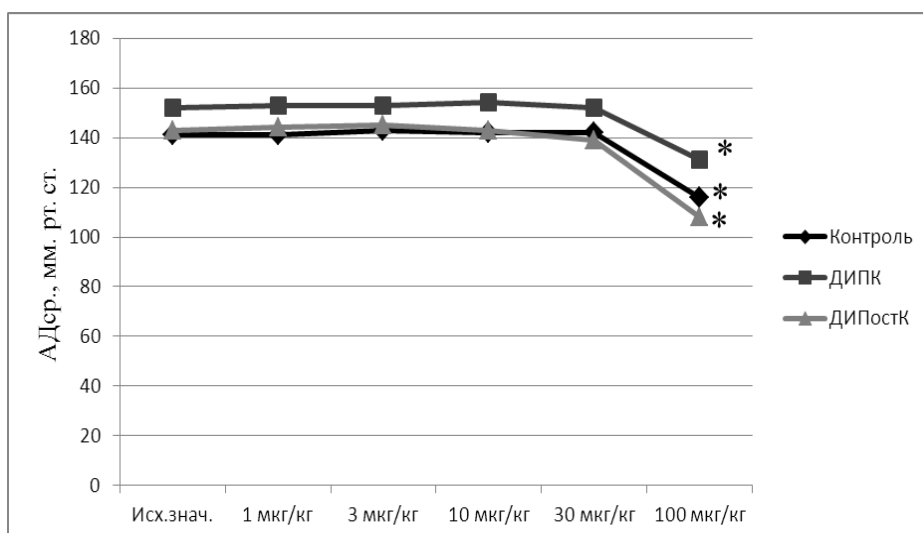


Рис. 1 Динамика АДср. (мм. рт. ст.) при определении наличия толерантности к нитратам путем внутривенного введения возрастающих микродоз нитроглицерина в контрольной группе и группах крыс, в которых воспроизводились феномены ДИПК и ДИПостК (крысы с толерантностью к нитратам)

*- статистически значимые отличия АДср. во всех группах крыс с толерантностью к нитратам при введении нитроглицерина в дозе 100 мкг/кг по сравнению с исходным значением АДср. ($p < 0,05$).

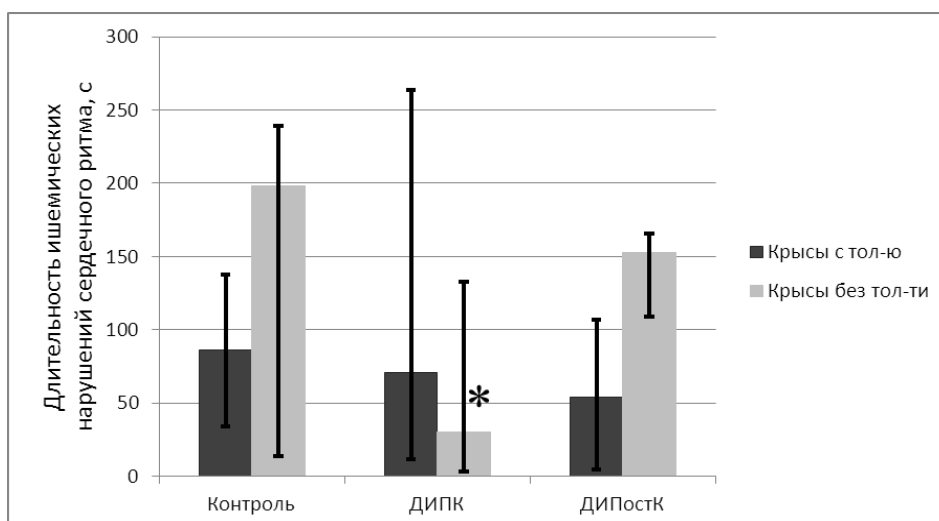


Рис. 2 Длительность ишемических нарушений сердечного ритма (с) в контрольной группе и группах крыс, в которых воспроизводились феномены ДИПК и ДИПостК (крысы с толерантностью к нитратам и без нее)

*- статистически значимые отличия длительности ишемических нарушений сердечного ритма у крыс без толерантности к нитратам в группе ДИПК по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

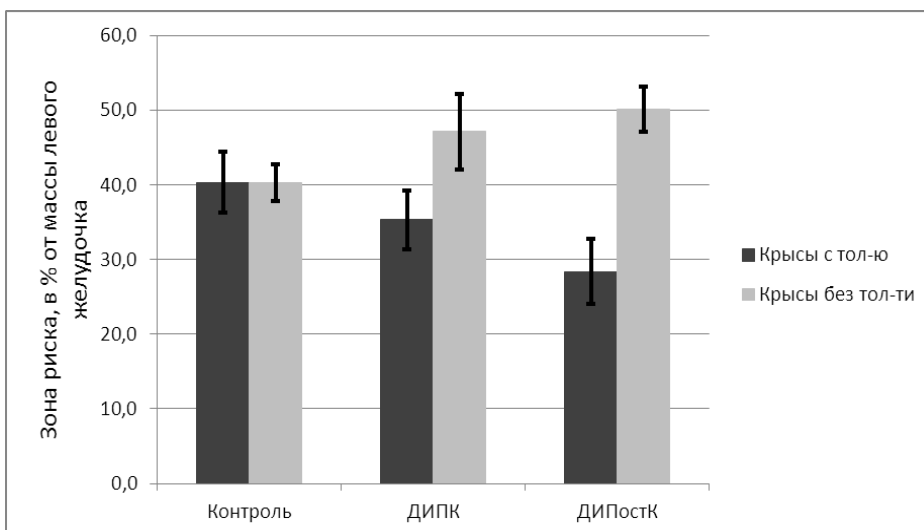


Рис. 3 Размеры зоны риска (в % от массы левого желудка) в контрольной группе и группах крыс, в которых воспроизводились феномены ДИПК и ДИПостК (крысы с толерантностью к нитратам и без нее)

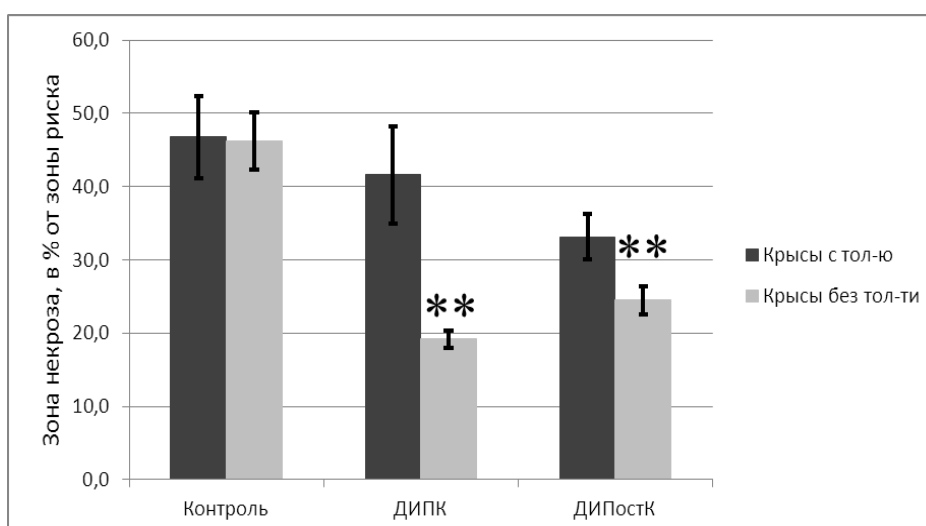


Рис. 4 Размеры зоны некроза (в % от зоны риска) в контрольной группе и группах крыс, в которых воспроизводились феномены ДИПК и ДИПостК (крысы с толерантностью к нитратам и без нее)

***- статистически значимые отличия размеров зоны некроза в группах ДИПК и ДИПостК по сравнению с контрольной группой у крыс без толерантности к нитратам ($p < 0,01$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Мрочек А.Г. и др. Сердечно-сосудистые заболевания в Республике Беларусь: анализ ситуации и стратегии контроля. – Минск: Беларус. навука, 2011. – 341 с.
2. Ludman A.J., Yellon D.M., Hausenloy D.J. Cardiac preconditioning for ischaemia: lost in translation // *Dis. Model Mech.* – 2010. – Vol.3. – p.35-38.
3. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Preconditioning and postconditioning: new strategies for cardioprotection // *Diabetes Obes. Metab.* – 2008. – Vol.10(6). – p.451-459.
4. Li J., Xuan W., Yan R., Tropak M.B. et al. Remote preconditioning provides potent cardioprotection via PI3K/Akt activation and is associated with nuclear accumulation of β -catenin // *Clin. Sci.* – 2011. – Vol.120(10). – p.451-462.
5. Basalay M., Barsukevich V., Mastitskaya S., Mrochek A. et al. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms // *Experimental Physiology.* – 2012. – Vol.97(8). – p.908-917.
6. Magill P., Murphy T., Bouchier-Hayes D.J., Mulhall K.J. Preconditioning and its clinical potential // *Ir. J. Med. Sci.* – 2009. – Vol.178(2). – p.129-134.
7. Walsh S.R., Tang T.Y., Kullar P. et al. Ischaemic preconditioning during cardiac surgery: systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes in randomised clinical trials // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2008. – Vol.34(5). – p.985-994.
8. Schmidt M.R., Kristiansen S.B., Botker H.E. Remote ischemic preconditioning: no loss in clinical translation // *Circ. Res.* – 2013. – Vol.113(12). – p.1278-80.
9. Cokkinos D.V., Pantos C. Myocardial protection in man – from research concept to clinical practice // *Heart Fail. Rev.* – 2007. - Vol.12. – p.345-362.
10. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Preconditioning in humans // *Heart Fail. Rev.* – 2007. – Vol.12. – p.201-206.
11. D'Souza Y., Dowlathshahi S., Bennett B.M. et al. Changes in aldehyde dehydrogenase 2 expression in rat blood vessels during glyceryl trinitrate tolerance development and reversal // *Br. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol.164.№2b. – p.632-643.
12. Daiber A., Oelze M., Wenzel P. et al. Heme oxygenase-1 induction and organic nitrate therapy: beneficial effects on endothelial dysfunction, nitrate tolerance and vascular oxidative stress // *Int. J. Hypertens.* – 2012. – Vol.10. – p.30-35.
13. Dudek M., Bednarski M., Bilaska A. et al. The role of lipoic acid in prevention of nitroglycerin tolerance // *Eur. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol.591. – p.203-210.

- 14.Liu C.Q., Leung F.P., Lee V.W. et al. Prevention of nitroglycerin tolerance in vitro by T0156, a selective phosphodiesterase type 5 inhibitor // *Eur. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol.590. – p.250-254.
- 15.Kato T., Yoshimoto N. Ischaemic preconditioning and outcomes after angioplasty: effects of drug therapy // *Drugs.* – 2003. – Vol.63.№2. – p.133-138.
- 16.Jneid H., Chandra M., Alshaher M. et al. Delayed preconditioning-mimetic actions of nitroglycerin in patients undergoing exercise tolerance tests // *Circulation.* – 2005. – Vol.111.№20. – p.2565-2571.
- 17.Hill M., Takano H., Tang X.L. et al. Nitroglycerin induces late preconditioning against myocardial infarction in conscious rabbits despite development of nitrate tolerance // *Circulation.* – 2001. – Vol.104.№6. – p.694-699.
- 18.Heusch G., Schulz R. Neglect of the coronary circulation: some critical remarks on problems in the translation of cardioprotection // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol.84(1). – p.11–14.
- 19.Fekete V., Murlasits Z., Ferdinandy P. et al. Myocardial postconditioning is lost in vascular nitrate tolerance // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2013. – Vol.62.№3. – p.298-303.
- 20.Szilvassy Z., Ferdinandy P., Nagy I. et al. The effect of continuous versus intermittent treatment with transdermal nitroglycerin on pacing-induced preconditioning in conscious rabbits // *Br. J. Pharmacol.* – 1997. – Vol.121.№3. – p.491-496.
- 21.Csont T., Schulz R., Baxter G.F. et al. Nitrate tolerance does not increase production of peroxynitrite in the heart // *Am. J. Physiol. Heart Circ.* – 2002. – Vol.283. – p.69-76.
- 22.Csont T., Pali T., Szilvassy Z. et al. Lack of correlation between myocardial nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate content in both nitratetolerant and -nontolerant rats // *Biochem. Pharmacol.* – 1998. – Vol.56.№9. – p.1139-1144.
- 23.Csont T., Szilvassy Z., Fulop F. et al. Direct myocardial anti-ischaemic effect of GTN in both nitrate-tolerant and nontolerant rats: a cyclic GMP-independent activation of KATP // *Br. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol.128.№7. – p.1427-1434.
- 24.Sack M., Murphy E. The role of co-morbidities in cardioprotection // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol.16. – p.267-272.
- 25.Janssens, Kenny T. NOMI - nitric oxide inhalation in heart attack patients sends mixed messages, but may offer benefit. - ESC Congress 2014, Barcelona, Spain – 1 September 2014.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

220116 Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, 83

+375 17 2726398, +375 29 6980237

Авторы:

Юшкевич Павел Францевич

(младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной медицины, фармакологии
и токсикологии НИЧ УО БГМУ)

Висмонт Франтишек Иванович

(заведующий кафедрой патологической физиологии УО БГМУ, д.м.н., профессор, член-
корреспондент НАН Беларуси)

Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

220036, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110

+375 17 207 37 62

Мрочек Александр Геннадьевич

(директор РНПЦ «Кардиология», д.м.н., профессор, академик НАН Беларуси)