

ЗНАЧИМОСТЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕ- И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ИШЕМИИ И РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У КРЫС

Юшкевич П.Ф., Висмонт Ф.И.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

Введение. Экспериментальные исследования последних лет продемонстрировали высокую противоишемическую и антиаритмическую эффективность дистантной ишемии конечности, не только предшествующей длительной ишемии миокарда – дистантное ишемическое прекондиционирование (ДИПК) [1], но и осуществляемой через определенное (10 мин) время после начала реперфузии миокарда – дистантное ишемическое посткондиционирование (ДИПостК) [2]. В клинической практике необходимость защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения часто возникает у пациентов с толерантностью к органическим нитратам. Однако, изучение противоишемической и антиаритмической эффективности ДИПК и ДИПостК при наличии у экспериментальных животных толерантности к органическим нитратам до сих пор не было предметом специального исследования.

Цель исследования – выяснение противоишемической и антиаритмической эффективности дистантного ишемического пре- и посткондиционирования при ишемии и реперфузии миокарда у крыс с толерантностью к органическим нитратам.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на 21 наркотизированной нелинейной белой крысе-самце с толерантностью к органическим нитратам. Масса крыс составляла 200-250 г., а возраст – 4 ± 1 мес. Модель толерантности к органическим нитратам воспроизводили подкожным введением животным 0,05 % раствора нитроглицерина в суточной дозе 40 мг/кг в течение 3-х дней [3]. В качестве контроля использовали 21 крысу, которым в течение 3-х дней подкожно вводили 0,9 % раствор натрия хлорида (крысы без толерантности к нитратам).

Моделирование острой коронарной недостаточности у крыс с толерантностью к органическим нитратам выполнялось через 12 часов после последнего введения нитроглицерина. Для наркотизации животных использовали тиопентал натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно. Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом через трахеостому при помощи аппарата ИВЛ Harvard. В ходе экспериментов непрерывно регистрировались ЭКГ во II стандартном отведении и системное артериальное давление (АД). Для определения АД прямым

методом крысам канюлировали правую общую сонную артерию. В контрольной группе крыс с толерантностью к органическим нитратам (Контроль_{ТН}, n=7) выполняли 30-минутную окклюзию передней нисходящей коронарной артерии (ПНКА). Длительность последующей реперфузии составляла 120 минут. Животные опытных групп с толерантностью к органическим нитратам (ДИПК_{ТН}, n=7 и ДИПостК_{ТН}, n=7) дополнительно подвергались воздействию 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий соответственно за 25 мин до и через 10 мин после 30-минутной острой ишемии миокарда. Аналогичные протоколы экспериментов выполнялись на крысах без толерантности к органическим нитратам (Контроль, n=7, ДИПК, n=7, ДИПостК, n=7).

Зону риска, как не окрашенную в синий цвет, определяли с помощью внутривенного введения животным в левую общую яремную вену 0,5 мл 5 % раствора синьки Эванса в конце реперфузии миокарда при кратковременной повторной окклюзии ПНКА. Для идентификации зоны некроза срезы миокарда левого желудочка помещали в 1 % раствор трифенилтетразолия хлорида на 15 минут при температуре 37 °С. При этом жизнеспособный миокард окрашивался в кирпично-красный цвет, а некротизированная ткань была белесой. Размеры зоны риска и зоны некроза определяли при помощи компьютерной планиметрии с использованием программы Adobe Photoshop 6.0. Статистическая значимость различий данных оценивалась при помощи ANOVA и теста множественных сравнений Данна. Данные представлены в формате среднее ± стандартная ошибка среднего. Для оценки антиаритмической эффективности ДИПК подсчитывалась общая длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной ишемии миокарда. 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.

Результаты и их обсуждение. Для подтверждения наличия у животных толерантности к органическим нитратам после внутривенного введения нитроглицерина в дозах 1, 3, 10 и 30 мкг/кг крысам, которым предварительно в течение 3-х дней подкожно вводился нитроглицерин в суточной дозе 40 мг/кг, АД практически не отличалось от своего исходного значения у животных всех экспериментальных групп. При проведении аналогичного тестирования у крыс, которым предварительно в течение 3-х дней подкожно вводился 0,9 % раствор натрия хлорида, во всех группах животных отмечалось статистически значимое снижение АД после введение всего спектра доз нитроглицерина (p<0,05). Таким образом, полученные данные свидетельствовали о наличии толерантности к органическим нитратам у крыс, которым предварительно в течение 3-х дней вводился нитроглицерин в суточной дозе 40 мг/кг.

Длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной ишемии миокарда в группе Контроль_{ТН} составила 86 (34; 138) с, в группе ДИПК_{ТН} – 71 (12; 264) с, в группе ДИПостК_{ТН} – 54 (5; 107) с. У крыс без толерантности к органическим нитратам длительность ишемических нарушений сердечного ритма в группе Контроль составила 198 (14; 239) с, в группе ДИПК – 30 (3; 133) с ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль), в группе ДИПостК – 153 (109; 166) с. Таким образом, данные исследования свидетельствуют об отсутствии антиаритмической эффективности ДИПК у крыс с толерантностью к органическим нитратам. У крыс без толерантности к нитратам, напротив, имеет место выраженный антиаритмический эффект ДИПК.

Статистически значимых различий между анализируемыми группами крыс с толерантностью к органическим нитратам и без нее по показателю размера зоны риска в миокарде левого желудочка не выявлено. У крыс с толерантностью к органическим нитратам размер зоны некроза в миокарде левого желудочка в группе Контроль_{ТН} составил 47 ± 6 %, в группе ДИПК_{ТН} – 42 ± 7 %, а в группе ДИПостК_{ТН} – 33 ± 3 %. У крыс без толерантности к органическим нитратам были выявлены следующие размеры зоны некроза: в группе Контроль – 46 ± 4 %, в группе ДИПК – 19 ± 1 % ($p < 0,01$ по сравнению с группой Контроль), в группе ДИПостК – 25 ± 2 % ($p < 0,01$). Таким образом, данные исследования свидетельствуют об отсутствии противоишемической эффективности ДИПК и ДИПостК у крыс с толерантностью к органическим нитратам. У крыс без толерантности к органическим нитратам, напротив, имеет место выраженный противоишемический эффект ДИПК и ДИПостК.

Выводы. Результаты исследования дают основание говорить о том, что дистантное ишемическое пре- и посткондиционирование не эффективны в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка при ишемии и реперфузии миокарда у крыс с толерантностью к органическим нитратам. У таких крыс отсутствует и антиаритмический эффект дистантного ишемического прекондиционирования. Отсутствие противоишемической эффективности дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у крыс с толерантностью к органическим нитратам может быть связано с развитием у таких животных эндотелиальной дисфункции.

Литература

1. 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.
2. Basalay M., Barsukevich V., Mrochek A. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms // *Exp. Physiol.* - 2012. - Vol. 97. - P. 908-917.
3. Csont T., Schulz R. Nitrate tolerance does not increase production of peroxynitrite in the heart // *Am. J. Physiol.* - 2002. - Vol. 283. - P. 69-76.

