

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.127-001-085

ЮШКЕВИЧ
Павел Францевич

**КАРДИОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕ-
И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ИШЕМИИ
И РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ ФАКТОРОВ
РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.03. – патологическая физиология

Минск 2015

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Научный руководитель: Висмонт Франтишек Иванович,
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, заведующий кафедрой патологической физиологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: Родионов Юрий Яковлевич,
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической физиологии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Булгак Александр Григорьевич,
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по лечебной работе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 27 ноября 2015 г. в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83 (rector@bsmu.by, тел. +375 17 272 61 96).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «23» октября 2015 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



А.И. Герасимович

ВВЕДЕНИЕ

Современная медицина стоит перед проблемой неуклонного роста сердечно-сосудистой патологии. Рост сердечно-сосудистой заболеваемости населения является не только острой медицинской, но и важной государственной проблемой. Учитывая высокую медицинскую и социальную значимость проблемы лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и острым инфарктом миокарда (ОИМ), поиск новых, эффективных методов кардиопротекции является актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины. В последние годы объектом повышенного интереса ведущих мировых исследователей в области экспериментальной и клинической кардиологии являются кардиопротекторные (противоишемический и антиаритмический) эффекты дистантного ишемического пре- (ДИПК) и посткондиционирования (ДИПостК), которые воспроизводятся ишемией конечности, осуществляемой до и после острой ишемии миокарда [Hausenloy D.J., Yellon D.M., 2008; Ludman A.J. et al., 2010; Li J. et al., 2011; Basalay M. et al., 2012].

В клинической практике необходимость защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения чаще всего возникает у пациентов с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, к числу которых относятся пожилой возраст, сахарный диабет (СД) и гиперхолестеринемия (ГХЕ), а также с сопутствующей патологией печени. На сегодняшний день важная роль в фармакотерапии ИБС по-прежнему принадлежит группе органических нитратов, широкое клиническое применение которых ограничено быстрым развитием толерантности к их клиническим эффектам [Dudek M. et al., 2008; Liu C.Q. et al., 2008; Daiber A. et al., 2012].

Следовательно, были основания полагать, что возрастные изменения органов и тканей, СД, ГХЕ, толерантность к органическим нитратам и сопутствующая патология печени могут сказываться на способности ДИПК и ДИПостК оказывать противоишемическое и антиаритмическое действие. Однако изучение противоишемической и антиаритмической эффективности ДИПК и ДИПостК в условиях наличия сопутствующих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний не было предметом специального исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами. Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательских работ, проводимых в лаборатории экспериментальной медицины, фармакологии и токсикологии учреждения образования «Белорусский государственный

медицинский университет», по темам: «Изучение роли симпатической и парасимпатической иннервации сердца в механизмах кардиопротекторного эффекта ишемического и дистантного прекодиционирования при ишемических повреждениях миокарда» (№ госрегистрации 20112397) и «Изучение влияния дистантного и ишемического пре- и посткодиционирования на состояние ишемии-реперфузии миокарда у животных на экспериментальной модели сахарного диабета» (№ госрегистрации 20142696).

Цель и задачи исследования

Целью настоящего исследования являлось выяснение кардиопротекторной эффективности дистантного ишемического пре- и посткодиционирования при ишемии и реперфузии миокарда у крыс с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Для реализации указанной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Исследовать противоишемическую и антиаритмическую эффективность дистантного ишемического пре- и посткодиционирования при ишемии и реперфузии миокарда у старых крыс.

2. Изучить противоишемическую и антиаритмическую эффективность дистантного ишемического пре- и посткодиционирования при ишемии и реперфузии миокарда у крыс с сахарным диабетом.

3. Выяснить противоишемическую и антиаритмическую эффективность дистантного ишемического пре- и посткодиционирования при ишемии и реперфузии миокарда у крыс с гиперхолестеринемией.

4. Изучить противоишемическую и антиаритмическую эффективность дистантного ишемического пре- и посткодиционирования при ишемии и реперфузии миокарда у крыс с толерантностью к органическим нитратам.

5. Исследовать противоишемическую и антиаритмическую эффективность дистантного ишемического пре- и посткодиционирования при ишемии и реперфузии миокарда у крыс с токсическим поражением печени.

6. Выяснить противоишемическую и антиаритмическую эффективность дистантного ишемического пре- и посткодиционирования при ишемии и реперфузии миокарда у старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина и β -адренореактивных систем метопролола.

Объект исследования – белые беспородные крысы самцы, миокард левого желудочка, сыворотка крови и моча крыс.

Предмет исследования – выживаемость крыс после острой ишемии миокарда, биохимические показатели сыворотки крови и мочи, показатели гемодинамики, нарушения сердечного ритма, зона риска и зона некроза в миокарде левого желудочка.

Научная новизна. В результате комплексного исследования впервые получены экспериментальные данные, свидетельствующие о противоишемической эффективности дистантного ишемического пре- и посткондиционирования при ишемии и реперфузии миокарда у старых крыс, а также у крыс с сахарным диабетом и токсическим поражением печени. Впервые выявлено, что у крыс как с гиперхолестеринемией, так и с толерантностью к органическим нитратам дистантное ишемическое пре- и посткондиционирование не оказывают противоишемический эффект. Впервые установлено, что дистантное ишемическое прекодиционирование эффективно в плане снижения длительности ишемических нарушений сердечного ритма у крыс с сахарным диабетом и гиперхолестеринемией, в то время как у старых крыс, а также у крыс с толерантностью к органическим нитратам и токсическим поражением печени дистантное ишемическое прекодиционирование не оказывает антиаритмический эффект. Впервые обнаружено, что в условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина (2 мг/кг), а также β -адренореактивных систем метопролола (1 мг/кг) у старых крыс дистантное ишемическое пре- и посткондиционирование оказывают противоишемический эффект.

Положения, выносимые на защиту

1. Дистантное ишемическое пре- и посткондиционирование при ишемии и реперфузии миокарда у старых крыс оказывают противоишемический эффект и приводят к снижению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка на 58 и 49 % ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой) соответственно. В условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина (2 мг/кг), а также β -адренореактивных систем метопролола (1 мг/кг) у старых крыс также имеет место противоишемический эффект дистантного ишемического пре- и посткондиционирования.

2. Дистантное ишемическое пре- и посткондиционирование эффективны в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка при ишемии и реперфузии миокарда у крыс как с сахарным диабетом, так и с токсическим поражением печени и приводят к снижению размеров зоны некроза у крыс с сахарным диабетом на 30 и 27 % ($p < 0,05$), с токсическим поражением печени – на 43 ($p < 0,01$) и 29 % ($p < 0,05$) соответственно. Дистантное ишемическое пре- и посткондиционирование не оказывают противоишемический эффект при ишемии и реперфузии миокарда у крыс с гиперхолестеринемией и толерантностью к органическим нитратам.

3. Дистантное ишемическое прекодиционирование эффективно в плане снижения длительности нарушений сердечного ритма во время острой ишемии миокарда у крыс как с сахарным диабетом, так и с гиперхолестеринемией

и приводит к снижению длительности ишемических нарушений сердечного ритма у крыс с сахарным диабетом на 75 % ($p < 0,05$), с гиперхолестеринемией – на 85 % ($p < 0,05$). Дистантное ишемическое прекодиционирование не оказывает антиаритмический эффект при острой коронарной недостаточности у старых крыс, а также у крыс с толерантностью к органическим нитратам и токсическим поражением печени.

Личный вклад соискателя ученой степени. Соискатель самостоятельно выполнил работу по всем разделам диссертации, включая организацию и проведение экспериментов, биохимических исследований, статистическую обработку, анализ и интерпретацию результатов исследования.

Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично и изложены в статьях и тезисах докладов, в которых представлены данные о кардиопротекторной эффективности дистантного ишемического пре- и посткодиционирования у старых крыс [1, 2, 8, 12, 13] – вклад соискателя 90 %; у крыс с сахарным диабетом [6] – 80 %; у крыс с гиперхолестеринемией [4, 17, 18] – 95 %; у крыс с толерантностью к органическим нитратам [5, 11] – 80 %; у крыс с токсическим поражением печени [3, 9, 10, 14, 15] – 90 %; а также у старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина и β -адренореактивных систем метопролола [7, 16] – 85 %.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов. Основные результаты исследований, включенные в диссертацию, представлялись в виде докладов и обсуждены на следующих конференциях и съездах: Международной научной конференции «Фундаментальные науки – медицине», посвященной 60-летию Института физиологии НАН Беларуси (Минск, 17 мая 2013 г.), Республиканских научно-практических конференциях «Актуальные проблемы медицины» и 22-й и 23-й итоговых сессиях Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 14–15 ноября 2013 г. и 13–14 ноября 2014 г.), Международной научной конференции «Кровообращение в норме и при патологии – от Гарвея до трансплантации сердца» (Минск, 16–17 октября 2014 г.), научной сессии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 27 января 2015 г.), и используются в научно-исследовательской и клинической работе лаборатории нарушения сердечного ритма РНПЦ «Кардиология» и в учебном процессе при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедрах патологической физиологии Белорусского, Витебского, Гомельского и Гродненского государственных медицинских университетов.

Опубликование результатов диссертации. По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ. Из них 7 статей в научных журналах, входящих в перечень ВАК Республики Беларусь (общим объемом 7,34

авторского листа), 4 статьи в сборниках материалов республиканских научно-практических конференций, 7 тезисов докладов на международных съездах и конференциях. 2 статьи объемом 0,65 авторского листа опубликованы без соавторства. Объем всех опубликованных материалов по теме диссертации составляет 122 страницы или 8,78 авторского листа.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 100 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, анализа и обобщения результатов, заключения, списка использованных источников, приложений. Работа иллюстрирована 15 рисунками и содержит 9 таблиц. Список литературы включает 268 источников (28 на русском и 240 на английском языках).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Опыты выполнены на 323 наркотизированных нелинейных белых крысах-самцах, разделенных на 2 возрастные группы: 255 молодых крыс, масса которых составляла 200–250 г, а возраст – 4 ± 1 мес., и 68 старых крыс массой 400–450 г, возраст которых составлял 24 ± 1 мес. Из них, с учетом выживаемости животных после острой ишемии миокарда, для обработки и анализа результатов исследования были отобраны 217 молодых и 49 старых крыс. В работе использовались следующие экспериментальные модели: острой коронарной недостаточности, СД, ГХЕ, толерантности к органическим нитратам, токсического поражения печени (ТПП).

Острую коронарную недостаточность у крыс моделировали по методике, описанной С. Clark et al. [1980]. Грудную клетку наркотизированного животного вскрывали в четвертом межреберном промежутке слева. После периода 15-минутной стабилизации гемодинамики крысам всех экспериментальных групп выполняли 30-минутную окклюзию передней нисходящей коронарной артерии (ПНКА). Длительность реперфузии составляла 120 минут.

Модель СД воспроизводили однократным внутривенным введением (в боковую вену хвоста) крысам 1,5 % раствора стрептозотоцина (Sigma, США), приготовленного на 0,1 М цитратном буфере (pH 4,5), в дозе 30 мг/кг [Миронов А.Н. и соавт., 2012]. ГХЕ вызывали интрагастральным введением животным 10 % раствора холестерина (Sigma, США), приготовленного на оливковом масле, в дозе 10 мл/кг 1 раз в сутки в течение 10 дней с помощью металлического атравматического зонда длиной 8 см с оливой диаметром 2 мм.

Модель толерантности к органическим нитратам воспроизводили подкожным введением животным 0,05 % спиртового раствора нитроглицерина (ООО «Опытный завод ГНЦЛС», Украина) в суточной дозе 40 мг/кг в течение 3-х дней. 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 [Csont T. et al., 2002]. Острое ТПП вызывали интрагастральным введением 1 раз в сутки животным 50 % раствора тетрахлорметана (ТХМ) (ООО «ХромЛаб», Россия), приготовленного на оливковом масле, в дозе 1 мл/кг в течение 5 дней. Определение биохимических показателей сыворотки крови у крыс проводили с помощью биохимического анализатора Olympus (США), взятие крови осуществлялось из левой общей яремной вены. Исследование мочи у животных выполнялось с помощью тест-полосок Combina (Германия), с этой целью осуществлялся сбор разовой порции мочи в метаболических клетках.

Изучение кардиопротекторной эффективности ДИПК и ДИПостК при ишемии и реперфузии миокарда у старых и молодых крыс в условиях блокады М-холинореактивных систем проводилось путем внутривенного введения в левую общую яремную вену 0,2 % раствора М-холиноблокатора атропина (Sigma, США) в дозе 2 мг/кг за 10 мин до воспроизведения ДИПК и ДИПостК. Кардиопротекторная эффективность ДИПК и ДИПостК у старых и молодых крыс в условиях блокады β -адренореактивных систем исследовалась путем внутривенного введения в левую общую яремную вену 0,1 % раствора β -адреноблокатора метопролола (Sigma, США) в дозе 1 мг/кг, которое также осуществлялось за 10 мин до воспроизведения ДИПК и ДИПостК.

Для наркотизации животных применяли тиопентал натрия в дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно с последующей внутривенной инфузией поддерживающей дозы 10 мг/кг/час с помощью инъекционного насоса В. Braun (Германия). Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом через трахеостому при помощи аппарата ИВЛ Harvard (Великобритания). В ходе экспериментов непрерывно регистрировались ЭКГ во II стандартном отведении и системное АД, полученные при этом данные обрабатывались с помощью компьютерной программы Spike 4 (Великобритания). Для измерения АД прямым методом крысам канюлировали правую общую сонную артерию. Ректальная температура у крыс измерялась электротермометром Harvard (Великобритания) и поддерживалась электрогрелкой на уровне $37,0 \pm 0,5$ °С.

ДИПК и ДИПостК воспроизводили путем 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий соответственно за 25 мин до и через 10 мин после 30-минутной острой ишемии миокарда. На протяжении эксперимента изучались следующие показатели гемодинамики: среднее АД (AD_{cp}), частота сердечных сокращений (ЧСС) и двойное произведение (ДП). Зону риска выявляли

внутривенным введением в левую общую яремную вену 0,5 мл 5 % раствора синьки Эванса (Sigma, США). Для идентификации зоны некроза в миокарде левого желудочка крыс использовали метод, основанный на определении активности дегидрогеназ [Fishbein M. et al., 1981]. При помощи компьютерной планиметрии и взвешивания срезов миокарда левого желудочка определяли соотношение масс зон риска и некроза. Во время 30-минутной ишемии миокарда подсчитывалась общая длительность нарушений сердечного ритма.

Полученные в исследовании результаты анализировались с использованием стандартных пакетов статистических программ Statistica 8.0 и GraphPad Prism. Статистическую значимость различий полученных данных в случае их параметрического распределения оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием тестов множественных сравнений Данна и Бонферрони, при этом результаты представлялись в виде: среднее \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Для оценки статистической значимости различий данных в случае их непараметрического распределения использовали критерий Крускала–Уоллиса и тест множественных сравнений Данна, в данном случае результаты были представлены в виде: медиана и интерквартильный размах (25-й; 75-й процентиля). Уровень $p < 0,05$ рассматривался как статистически значимый.

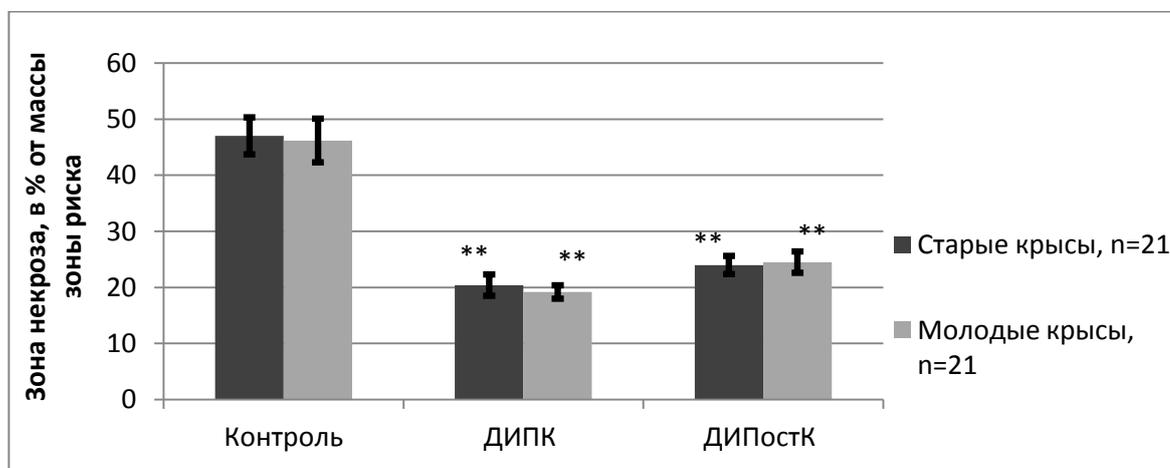
Основные результаты исследований и их обсуждение

Противоишемическая и антиаритмическая эффективность дистантного ишемического пре- и посткондиционирования при ишемии и реперфузии миокарда у старых крыс

Опыты, выполненные на старых и молодых крысах, показали, что во всех анализируемых группах животных показатели АД_{ср}, ЧСС и ДП на протяжении эксперимента по сравнению с их исходными значениями статистически значимо не изменялись.

У старых крыс длительность нарушений сердечного ритма во время острой ишемии миокарда в контрольной группе (Контроль_{стар}, n=7) составила 75 (44; 164) с, в группе, в которой воспроизводили ДИПК (ДИПК_{стар}, n=7) – 161 (42; 256) с. У молодых крыс в контрольной группе (Контроль, n=7) выявлены ишемические нарушения сердечного ритма продолжительностью 198 (14; 239) с, в группе ДИПК (n=7) – 30 (3; 133) с ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль). Установлено, что в группе ДИПК_{стар} имеет место статистически незначимое увеличение длительности ишемических нарушений сердечного ритма по сравнению с группой Контроль_{стар}. Следовательно, полученные данные свидетельствуют о том, что ДИПК у старых крыс не оказывает антиаритмический эффект. У молодых крыс, напротив, имеет место выраженный антиаритмический эффект ДИПК.

Статистически значимых различий между анализируемыми группами старых и молодых крыс по показателю размеров зоны риска в миокарде левого желудочка не выявлено. У старых крыс имели место следующие размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка: в группе Контроль_{стар} – 47 ± 3 %, в группе ДИПК_{стар} – 20 ± 2 % ($p < 0,01$ по сравнению с группой Контроль_{стар}), в группе, в которой воспроизводили ДИПостК (ДИПостК_{стар}, $n=7$) – 24 ± 2 % ($p < 0,01$). У молодых крыс размер зоны некроза в группе Контроль составил 46 ± 4 %, в группе ДИПК – 19 ± 1 % ($p < 0,01$), в группе ДИПостК ($n=7$) – 25 ± 2 % ($p < 0,01$) (рисунок). Таким образом, в группах старых и молодых крыс, в которых воспроизводили ДИПК и ДИПостК, выявлено статистически значимое снижение размеров зоны некроза по сравнению с контрольной группой.



** $p < 0,01$ – различия статистически значимы

Рисунок – Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка у старых и молодых крыс

Следовательно, данные исследования свидетельствуют о наличии выраженного противоишемического эффекта ДИПК и ДИПостК как у старых, так и у молодых крыс.

Противоишемическая и антиаритмическая эффективность дистантного ишемического пре- и посткондиционирования при ишемии и реперфузии миокарда у крыс с сахарным диабетом

Установлено, что у крыс с СД ($n=21$) по сравнению с животными без СД ($n=21$) имеет место повышение содержания глюкозы в крови в 3,5 раза ($p < 0,05$) и ее наличие в моче ($p < 0,01$). Во всех группах крыс с СД на протяжении эксперимента отмечалось постепенное снижение ЧСС, однако только на 90-й и 120-й минутах реперфузии снижение ЧСС оказалось статистически значимым по сравнению с значением до начала эксперимента ($p < 0,05$). Кроме того, в начале ОИМ во всех группах крыс с СД имело место статистически значимое снижение ДП по сравнению с исходным значением данного показателя ($p < 0,05$).

Длительность ишемических нарушений сердечного ритма в контрольной группе крыс с СД (Контроль_{СД}, n=7) составила 221 (77; 431) с, в группе, в которой воспроизводили ДИПК (ДИПК_{СД}, n=7) – 56 (4; 165) с ($p < 0,05$). У крыс без СД во время острой ишемии миокарда наблюдались аритмии продолжительностью в группе Контроль (n=7) 198 (14; 239) с, в группе ДИПК (n=7) – 30 (3; 133) с ($p < 0,05$). Таким образом, у крыс с СД и крыс без СД в группах, в которых воспроизводили ДИПК, имеет место статистически значимое снижение длительности ишемических нарушений сердечного ритма по сравнению с соответствующей контрольной группой. Следовательно, полученные экспериментальные данные указывают на то, что у крыс с СД и крыс без СД ДИПК оказывает антиаритмический эффект.

Статистически значимых различий между анализируемыми группами крыс с СД и крыс без СД по показателю размеров зоны риска в миокарде левого желудочка не выявлено. Размер зоны некроза в миокарде левого желудочка в группе Контроль_{СД} составил 33 ± 4 %, в группе ДИПК_{СД} – 23 ± 3 % ($p < 0,05$), в группе, в которой воспроизводили ДИПостК (ДИПостК_{СД}, n=7) – 24 ± 2 % ($p < 0,05$). У крыс без СД в группе Контроль выявлена зона некроза размером 46 ± 4 %, в группе ДИПК – 19 ± 1 % ($p < 0,01$), в группе ДИПостК (n=7) – 25 ± 2 % ($p < 0,01$). Выявлено, что в группах крыс с СД и крыс без СД, в которых воспроизводили ДИПК и ДИПостК, имеет место статистически значимое снижение размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка по сравнению с соответствующими контрольными группами. Следовательно, результаты исследования дают основание говорить о том, что ДИПК и ДИПостК эффективны в плане ограничения размеров зоны некроза у крыс с СД и без СД.

Противоишемическая и антиаритмическая эффективность дистантного ишемического пре- и посткондиционирования при ишемии и реперфузии миокарда у крыс с гиперхолестеринемией

Результаты биохимического исследования показали, что у крыс с ГХЕ (n=10) имеет место увеличение содержания в сыворотке крови общего холестерина в 3,6 раза ($p < 0,01$) и триглицеридов в 2,4 раза ($p < 0,01$) по сравнению с их содержанием у крыс без ГХЕ (n=10). В группах крыс с ГХЕ и без ГХЕ статистически значимых отличий показателей АД_{ср}, ЧСС и ДП на протяжении эксперимента по сравнению с их исходными значениями не выявлено.

У крыс с ГХЕ во время острой ишемии миокарда отмечались нарушения сердечного ритма продолжительностью: в контрольной группе (Контроль_{ГХЕ}, n=7) – 316 (137; 563) с, в группе, в которой воспроизводили ДИПК (ДИПК_{ГХЕ}, n=7) – 48 (31; 80) с ($p < 0,05$). У крыс без ГХЕ длительность аритмий во время острой ишемии миокарда в группе Контроль (n=7) составила 198 (14; 239) с, в группе ДИПК (n=7) – 30 (3; 133) с ($p < 0,05$). Выявлено, что у крыс с ГХЕ и без

ГХЕ, у которых воспроизводили ДИПК, имеет место статистически значимое снижение длительности ишемических нарушений сердечного ритма по сравнению с животными соответствующей контрольной группы. Таким образом, у крыс с ГХЕ и без ГХЕ при острой коронарной недостаточности ДИПК оказывает антиаритмический эффект.

Статистически значимых различий между группами крыс с ГХЕ и без ГХЕ по показателю размеров зоны риска в миокарде левого желудочка не выявлено. Размер зоны некроза в миокарде левого желудочка в группе Контроль_{ГХЕ} составил 38 ± 4 %, в группе ДИПК_{ГХЕ} – 46 ± 3 %, в группе, в которой воспроизводили ДИПостК (ДИПостК_{ГХЕ}, n=7) – 43 ± 6 %. У крыс без ГХЕ в группе Контроль выявлена зона некроза размером 46 ± 4 %, в группе ДИПК – 19 ± 1 % ($p < 0,01$), в группе ДИПостК (n=7) – 25 ± 2 % ($p < 0,01$). Установлено, что в группах ДИПК_{ГХЕ} и ДИПостК_{ГХЕ} при ишемии и реперфузии миокарда формировались сопоставимые по размеру зоны некроза по сравнению с группой Контроль_{ГХЕ}. Следовательно, есть основания заключить, что ДИПК и ДИПостК не оказывают противоишемический эффект у крыс с ГХЕ. У крыс без ГХЕ, напротив, имеет место выраженный противоишемический эффект ДИПК и ДИПостК.

Противоишемическая и антиаритмическая эффективность дистантного ишемического пре- и посткондиционирования при ишемии и реперфузии миокарда у крыс с толерантностью к органическим нитратам

При тестировании развития толерантности к нитратам у крыс, которым предварительно в течение 3-х дней подкожно вводился нитроглицерин в суточной дозе 40 мг/кг (n=32), введение нитроглицерина в дозах 1, 3, 10 и 30 мкг/кг не приводило к статистически значимым отличиям АД_{ср} от своего исходного значения. Однако, после введения указанным крысам нитроглицерина в дозе 100 мкг/кг отмечалось статистически значимое снижение АД_{ср} по сравнению с его исходным значением ($p < 0,05$). При проведении аналогичного тестирования у животных, которым предварительно в течение 3-х дней подкожно вводился 0,9 % раствор натрия хлорида, содержащий 4,8 % этилового спирта (n=21), после введения нитроглицерина в дозах 1, 3, 10, 30 и 100 мкг/кг имело место статистически значимое снижение АД_{ср} по сравнению с его исходным значением ($p < 0,05$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о развитии толерантности к нитратам у крыс, которым в течение 3-х дней подкожно вводился нитроглицерин в суточной дозе 40 мг/кг. В группах крыс с толерантностью к нитратам и без нее статистически значимых отличий показателей АД_{ср}, ЧСС и ДП на протяжении эксперимента по сравнению с их исходными значениями не выявлено.

У крыс с толерантностью к нитратам во время острой ишемии миокарда отмечались нарушения сердечного ритма продолжительностью в контрольной группе (Контроль_{ТН}, n=7) 86 (34; 138) с, в группе, в которой воспроизводили ДИПК (ДИПК_{ТН}, n=7) – 71 (12; 264) с. У крыс без толерантности к нитратам длительность ишемических нарушений сердечного ритма в группе Контроль (n=7) составила 198 (14; 239) с, в группе ДИПК (n=7) – 30 (3; 133) с (p<0,05). Выявлено, что у крыс с толерантностью к органическим нитратам длительность аритмий во время острой ишемии миокарда в анализируемых группах статистически значимо не отличается. Полученные данные свидетельствуют о том, что у крыс с толерантностью к нитратам ДИПК не оказывает антиаритмический эффект, в то время как у крыс без толерантности к нитратам ДИПК эффективно в плане снижения длительности ишемических нарушений сердечного ритма.

Статистически значимых различий между группами крыс с толерантностью к нитратам и без нее по показателю размера зоны риска в миокарде левого желудочка не выявлено. У крыс с толерантностью к нитратам имели место следующие размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка: в группе Контроль_{ТН} – 47 ± 6 %, в группе ДИПК_{ТН} – 42 ± 7 %, в группе, в которой воспроизводили ДИПостК (ДИПостК_{ТН}, n=7) – 33 ± 3 %. У крыс без толерантности к нитратам размер зоны некроза в группе Контроль составил 46 ± 4 %, в группе ДИПК – 19 ± 1 % (p<0,01), в группе ДИПостК (n=7) – 25 ± 2 % (p<0,01). Таким образом, есть основания говорить об отсутствии противоишемической эффективности ДИПК и ДИПостК при ишемии и реперфузии миокарда у крыс с толерантностью к органическим нитратам. У крыс без толерантности к органическим нитратам имеет место выраженный противоишемический эффект ДИПК и ДИПостК.

Противоишемическая и антиаритмическая эффективность дистантного ишемического пре- и посткондиционирования при ишемии и реперфузии миокарда у крыс с токсическим поражением печени

Результаты биохимического исследования свидетельствуют о том, что у крыс с ТПП (n=10) по сравнению с животными без ТПП (n=10) в сыворотке крови имеет место повышение активности аспартатаминотрансферазы в 3,2 раза (p<0,01), аланинаминотрансферазы в 5,2 раза (p<0,01) и гаммаглутамилтранспептидазы (p<0,01), а также содержания в ней мочевины в 1,6 раза (p<0,01), общего холестерина в 1,6 раза (p<0,01), триглицеридов в 3,6 раза (p<0,05), общего билирубина в 3,9 раза (p<0,01), глюкозы в 1,8 раза (p<0,05), общего белка в 1,4 раза (p<0,01) и альбуминов в 1,5 раза (p<0,01). Во всех группах крыс с ТПП в начале острой ишемии миокарда отмечалось снижение АД_{ср} по сравнению с его исходным значением, причем в контрольной группе (Контроль_{ТПП}, n=7) и в группе, в которой воспроизводили ДИПостК

(ДИПостК_{ТПП}, n=7), снижение АД_{ср} оказалось статистически значимым (p<0,05). У крыс с ТПП статистически значимых отличий ЧСС и ДП на протяжении эксперимента по сравнению с их исходными значениями не выявлено.

Длительность ишемических нарушений сердечного ритма у крыс с ТПП в группе Контроль_{ТПП} составила 110 (93; 188) с, в группе, в которой воспроизводили ДИПК (ДИПК_{ТПП}, n=7) – 165 (57; 197) с. У крыс без ТПП во время острой ишемии миокарда в группе Контроль (n=7) наблюдались нарушения сердечного ритма продолжительностью 198 (14; 239) с, в группе ДИПК (n=7) – 30 (3; 133) с (p<0,05). Установлено, что длительность аритмий во время острой ишемии миокарда в группах крыс с ТПП статистически значимо не отличается, что свидетельствует об отсутствии антиаритмического эффекта ДИПК у крыс с ТПП. У крыс без ТПП имеет место антиаритмический эффект ДИПК.

В группах крыс с ТПП и крыс без ТПП отмечались сопоставимые размеры зоны риска в миокарде левого желудочка (p>0,05). У крыс с ТПП выявлены следующие размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка: в группе Контроль_{ТПП} – 42 ± 4 %, в группе ДИПК_{ТПП} – 24 ± 2 % (p<0,01), в группе ДИПостК_{ТПП} – 30 ± 4 % (p<0,05). У крыс без ТПП размер зоны некроза в группе Контроль составил 46 ± 4 %, в группе ДИПК – 19 ± 1 % (p<0,01), в группе ДИПостК (n=7) – 25 ± 2 % (p<0,01). У крыс с ТПП и без ТПП, у которых воспроизводили ДИПК и ДИПостК, при ишемии и реперфузии миокарда формировались менее обширные зоны некроза по сравнению с животными соответствующей контрольной группы. Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что ДИПК и ДИПостК эффективны в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка у крыс с ТПП и без ТПП.

Противоишемическая и антиаритмическая эффективность дистантного ишемического пре- и посткондиционирования при ишемии и реперфузии миокарда у старых крыс в условиях системного действия блокатора М-холинореактивных систем

В группах Контроль_{стар}, ДИПК_{стар}, ДИПостК_{стар} и группах Контроль, ДИПК, ДИПостК статистически значимых отличий АД_{ср}, ЧСС и ДП на протяжении эксперимента по сравнению с их исходными значениями не выявлено. В группах старых и молодых крыс, в которых за 10 минут до воспроизведения ДИПК и ДИПостК осуществлялось внутривенное введение атропина в дозе 2 мг/кг (группы ДИПК_{стар}+атропин, n=7; ДИПостК_{стар}+атропин, n=7; ДИПК+атропин, n=7; ДИПостК+атропин, n=7), показатели АД_{ср}, ЧСС и ДП на протяжении эксперимента статистически значимо не отличались от своих исходных значений.

Длительность ишемических нарушений сердечного ритма в группе Контроль_{стар} составила 75 (44; 164) с, в группе ДИПК_{стар} – 161 (42; 256) с, в группе ДИПК_{стар}+атропин – 40 (1; 100) с (p<0,05 по сравнению с группой

ДИПК_{стар}). Во время острой ишемии миокарда у молодых крыс отмечались нарушения сердечного ритма в группе Контроль продолжительностью 198 (14; 239) с, в группе ДИПК – 30 (3; 133) с ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль), в группе ДИПК+атропин – 59 (37; 189) с ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль). Таким образом, у молодых крыс ДИПК оказывает антиаритмический эффект. После воспроизведения ДИПК в условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина (2 мг/кг) у молодых крыс также имеет место выраженный антиаритмический эффект ДИПК.

В изучаемых группах старых и молодых крыс отмечались сопоставимые размеры зоны риска в миокарде левого желудочка ($p > 0,05$). Размер зоны некроза в миокарде левого желудочка в группе Контроль_{стар} составил 47 ± 3 %, в группе ДИПК_{стар} – 20 ± 2 % ($p < 0,01$ по сравнению с группой Контроль_{стар}), в группе ДИПК_{стар}+атропин – 19 ± 2 % ($p < 0,01$), в группе ДИПостК_{стар} – 24 ± 2 % ($p < 0,01$), в группе ДИПостК_{стар}+атропин – 19 ± 2 % ($p < 0,01$). Следовательно, данные исследования свидетельствуют о том, что у старых крыс ДИПК и ДИПостК оказывают противоишемический эффект. В условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина (2 мг/кг) у старых крыс также имеет место противоишемический эффект ДИПК и ДИПостК.

У молодых крыс выявлены следующие размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка: в группе Контроль – 46 ± 4 %, в группе ДИПК – 19 ± 1 % ($p < 0,01$ по сравнению с группой Контроль), в группе ДИПК+атропин – 36 ± 3 % ($p < 0,01$ по сравнению с группой ДИПК), в группе ДИПостК – 25 ± 2 % ($p < 0,01$ по сравнению с группой Контроль), в группе ДИПостК+атропин – 38 ± 3 % ($p < 0,05$ по сравнению с группой ДИПостК). Таким образом, есть основания заключить, что у молодых крыс имеет место противоишемический эффект ДИПК и ДИПостК. Однако, в условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина (2 мг/кг) у молодых крыс ДИПК и ДИПостК не оказывают противоишемический эффект.

Противоишемическая и антиаритмическая эффективность дистантного ишемического пре- и посткондиционирования при ишемии и реперфузии миокарда у старых крыс в условиях системного действия блокатора β -адренореактивных систем

После внутривенного введения старым и молодым крысам метопролола в дозе 1 мг/кг, которое осуществлялось за 10 минут до воспроизведения ДИПК и ДИПостК (группы ДИПК_{стар}+метопролол, $n=7$; ДИПостК_{стар}+метопролол, $n=7$; ДИПостК+метопролол, $n=7$), отмечалось статистически значимое снижение ЧСС и ДП на протяжении эксперимента по сравнению с их исходными значениями ($p < 0,05$).

Длительность ишемических нарушений сердечного ритма в группе Контроль_{стар} составила 75 (44; 164) с, в группе ДИПК_{стар} – 161 (42; 256) с, в группе ДИПК_{стар}+метопролол – 4 (2; 13) с ($p < 0,01$ по сравнению с группами Контроль_{стар} и ДИПК_{стар}). Таким образом, у старых крыс ДИПК не оказывает антиаритмический эффект, однако, после воспроизведения ДИПК в условиях системного действия в организме животных блокатора β -адренореактивных систем метопролола (1 мг/кг) у старых крыс имеет место выраженный антиаритмический эффект.

Во время острой ишемии миокарда у молодых крыс отмечались аритмии продолжительностью в группе Контроль 198 (14; 239) с, в группе ДИПК – 30 (3; 133) с ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль), в группе ДИПК+метопролол ($n=7$) – 11 (7; 117) с ($p < 0,01$ по сравнению с группой Контроль).

В анализируемых группах старых и молодых крыс размеры зоны риска в миокарде левого желудочка статистически значимо не отличались. Размер зоны некроза в миокарде левого желудочка в группе Контроль_{стар} составил 47 ± 3 %, в группе ДИПК_{стар} – 20 ± 2 % ($p < 0,01$ по сравнению с группой Контроль_{стар}), в группе ДИПК_{стар}+метопролол – 19 ± 1 % ($p < 0,01$), в группе ДИПостК_{стар} – 24 ± 2 % ($p < 0,01$), в группе ДИПостК_{стар}+метопролол – 23 ± 2 % ($p < 0,01$). Следовательно, полученные данные свидетельствуют о том, что у старых крыс ДИПК и ДИПостК оказывают противоишемический эффект. В условиях системного действия в организме животных блокатора β -адренореактивных систем метопролола (1 мг/кг) у старых крыс также имеет место выраженный противоишемический эффект ДИПК и ДИПостК.

У молодых крыс размер зоны некроза в миокарде левого желудочка в группе Контроль составил 46 ± 4 %, в группе ДИПК – 19 ± 1 % ($p < 0,01$ по сравнению с группой Контроль), в группе ДИПК+метопролол – 24 ± 3 % ($p < 0,01$), в группе ДИПостК – 25 ± 2 % ($p < 0,01$), в группе ДИПостК+метопролол – 32 ± 4 % ($p < 0,05$). Таким образом, установлено, что у молодых крыс ДИПК и ДИПостК оказывают противоишемический эффект. В условиях системного действия в организме животных блокатора β -адренореактивных систем метопролола (1 мг/кг) у молодых крыс также имеет место выраженный противоишемический эффект ДИПК и ДИПостК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации:

1. Дистантное ишемическое пре- и посткондиционирование эффективны в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка при ишемии и реперфузии миокарда у старых крыс и приводят к снижению ее

размеров на 58 и 49 % ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой) соответственно. Дистантное ишемическое прекондиционирование у старых крыс не оказывает антиаритмический эффект [1, 2, 8, 12, 13].

2. При ишемии и реперфузии миокарда у крыс с сахарным диабетом имеет место выраженный противоишемический эффект дистантного ишемического пре- и посткондиционирования. После воспроизведения дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у крыс с сахарным диабетом размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка снижались на 30 и 27 % ($p < 0,05$) соответственно. Дистантное ишемическое прекондиционирование эффективно в плане снижения длительности ишемических нарушений сердечного ритма у крыс с сахарным диабетом, о чем свидетельствует снижение длительности аритмий во время острой ишемии миокарда на 75 % ($p < 0,05$) [6].

3. 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 гиперхолестеринемией. В тоже время, после воспроизведения дистантного ишемического прекондиционирования у крыс с гиперхолестеринемией имеет место выраженный антиаритмический эффект, о чем свидетельствует снижение длительности ишемических нарушений сердечного ритма на 85 % ($p < 0,05$) [4, 17, 18].

4. Дистантное ишемическое прекондиционирование при ишемии и реперфузии миокарда у крыс с толерантностью к органическим нитратам не оказывает как противоишемический, так и антиаритмический эффект. Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка и длительность нарушений сердечного ритма во время острой ишемии миокарда в этих условиях статистически значимо не изменялись [5, 11].

5. При ишемии и реперфузии миокарда у крыс с токсическим поражением печени, вызванным тетрахлорметаном, дистантное ишемическое пре- и посткондиционирование оказывают выраженный противоишемический эффект и приводят к снижению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка на 43 ($p < 0,01$) и 29 % ($p < 0,05$) соответственно. Дистантное ишемическое прекондиционирование не эффективно в плане снижения длительности нарушений сердечного ритма во время острой ишемии миокарда у крыс с токсическим поражением печени [3, 9, 10, 14, 15].

6. В условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина (2 мг/кг), а также β -адренореактивных систем метопролола (1 мг/кг) у старых крыс дистантное ишемическое пре- и посткондиционирование оказывают противоишемический эффект. После воспроизведения дистантного ишемического пре- и посткондиционирования в условиях системного действия в организме животных атропина у старых крыс

размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка снижались на 60 и 60 % ($p < 0,01$), а в условиях системного действия метопролола – на 60 и 51 % ($p < 0,01$) соответственно [7, 16].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Результаты исследования, свидетельствующие о противоишемической эффективности дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у крыс с сахарным диабетом, а также с токсическим поражением печени и об антиаритмической эффективности дистантного ишемического прекондиционирования у крыс как с сахарным диабетом, так и с гиперхолестеринемией, имеют важное значение для практической медицины, так как являются научным обоснованием для разработки новых, эффективных подходов к уменьшению ишемических и реперфузионных повреждений миокарда у пациентов при проведении различных операций на сердце и у больных с острым инфарктом миокарда в сочетании с указанными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Полученные данные о кардиопротекторной эффективности дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у старых крыс могут быть использованы в клинической медицине с целью уменьшения ишемических и реперфузионных повреждений миокарда у пожилых пациентов с острым инфарктом миокарда и при выполнении у них различных операций на сердце.

3. В клинической практике необходим дифференцированный подход к назначению дистантного ишемического пре- и посткондиционирования кардиохирургическим пациентам, а также дистантного ишемического посткондиционирования больным с острым инфарктом миокарда. Наличие такого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний как гиперхолестеринемия, а также толерантности к органическим нитратам могут служить критерием для исключения дистантного ишемического пре- и посткондиционирования в качестве способа уменьшения ишемических и реперфузионных повреждений миокарда у пациентов при проведении различных операций на сердце и у больных с острым инфарктом миокарда.

4. Основные результаты исследования и выводы, сделанные на их основе, используются в научно-исследовательской и клинической работе лаборатории нарушения сердечного ритма РНПЦ «Кардиология» и в учебном процессе при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедрах патологической физиологии Белорусского, Витебского, Гомельского и Гродненского государственных медицинских университетов, а также могут быть использованы в научно-исследовательских работах и учебном процессе других вузов медицинского профиля.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ**Статьи в научных журналах**

1. Юшкевич, П. Ф. Противоишемический и антиаритмический эффекты феноменов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у старых крыс / П. Ф. Юшкевич, Ф. И. Висмонт, А. Г. Мрочек // Кардиология в Беларуси. – 2013. – № 5. – С. 96–106.

2. Юшкевич, П. Ф. Противоишемический и антиаритмический эффекты феноменов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования в условиях возрастных изменений миокарда у крыс / П. Ф. Юшкевич, Ф. И. Висмонт // Мед. журн. – 2014. – № 1. – С. 132–134.

3. Юшкевич, П. Ф. Противоишемический и антиаритмический эффекты дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у крыс с токсическим поражением печени / П. Ф. Юшкевич, Ф. И. Висмонт, А. Г. Мрочек // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2014. – № 2. – С. 22–27.

4. Юшкевич, П. Ф. Противоишемический и антиаритмический эффекты феноменов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у крыс с гиперхолестеринемией / П. Ф. Юшкевич, Ф. И. Висмонт, А. Г. Мрочек // Кардиология в Беларуси. – 2014. – № 4. – С. 86–96.

5. Юшкевич, П. Ф. Противоишемический и антиаритмический эффекты феноменов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у крыс с толерантностью к нитратам / П. Ф. Юшкевич, Ф. И. Висмонт, А. Г. Мрочек // Кардиология в Беларуси. – 2014. – № 5. – С. 70–81.

6. Юшкевич, П. Ф. Противоишемический и антиаритмический эффекты дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у крыс с сахарным диабетом / П. Ф. Юшкевич, Ф. И. Висмонт // Доклады НАН Беларусі. – 2014. – Т. 58, № 6. – С. 93–100.

7. Юшкевич, П. Ф. Участие холино- и адренореактивных систем в механизмах развития кардиопротекторных эффектов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у старых крыс / П. Ф. Юшкевич, Ф. И. Висмонт, А. Г. Мрочек // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2015. – № 1. – С. 12–20.

Статьи в сборниках научных работ

8. Юшкевич, П. Ф. Кардиопротекторные эффекты феноменов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у старых крыс / П. Ф. Юшкевич, Ф. И. Висмонт // Фундаментальные науки – медицине : материалы Междунар. науч. конф., посвящ. 60-летию Ин-та физиологии НАН Беларусі, Минск, 17 мая 2013 г. : в 2 ч. / НАН Беларусі, Ин-т физиологии ; ред. кол.: И. В. Залуцкий [и др.]. – Минск, 2013. – Ч. 2. – С. 420–423.

9. Юшкевич, П. Ф. Кардиопротекторные эффекты феноменов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у крыс с токсическим поражением печени / П. Ф. Юшкевич, Ф. И. Висмонт, О. Н. Быкова // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 22-й итог. науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 14–15 нояб. 2013 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; ред. кол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2013. – Т. 4. – С. 238–241.

10. Юшкевич, П. Ф. Кардиопротекторные эффекты феноменов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у крыс с токсическим поражением печени / П. Ф. Юшкевич // Вопросы экспериментальной и клинической физиологии : сб. науч. тр., посвящ. 100-летию со дня рождения Н. И. Аринчина / Гродн. гос. мед. ун-т ; отв. ред. В. В. Зинчук. – Гродно, 2014. – С. 331–335.

11. Юшкевич, П. Ф. Кардиопротекторные эффекты феноменов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у крыс с толерантностью к нитратам / П. Ф. Юшкевич // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 23-й итог. науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 13–14 нояб. 2014 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; ред. кол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2014. – Т. 4. – С. 184–187.

Тезисы докладов

12. Юшкевич, П. Ф. Противоишемический эффект феноменов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у старых крыс / П. Ф. Юшкевич, О. Н. Быкова // Кардиология на перекрестке наук : IV Междунар. конгр. совместно с VIII Междунар. симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку и XX ежегод. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы кардиологии» : тез. докл., Тюмень, 22–24 мая 2013 г. / ред. кол.: В. А. Кузнецов [и др.]. – Тюмень, 2013. – С. 307–308.

13. Юшкевич, П. Ф. Антиаритмический эффект феномена дистантного ишемического прекондиционирования у старых крыс / П. Ф. Юшкевич, О. Н. Быкова // Кардиология на перекрестке наук : IV Междунар. конгр. совместно с VIII Междунар. симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку и XX ежегод. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы кардиологии» : тез. докл., Тюмень, 22–24 мая 2013 г. / ред. кол.: В. А. Кузнецов [и др.]. – Тюмень, 2013. – С. 308.

14. Юшкевич, П. Ф. Противоишемический эффект феноменов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у крыс с токсическим поражением печени / П. Ф. Юшкевич, Ф. И. Висмонт, О. Н. Быкова // Сборник тезисов III Евразийского конгресса кардиологов, Москва, 20–21 февр. 2014 г. / ред. кол.: Е. И. Чазов [и др.]. – М., 2014. – С. 73.

15. Юшкевич, П. Ф. Антиаритмический эффект феномена дистантного ишемического прекондиционирования у крыс с токсическим поражением

печени / П. Ф. Юшкевич, Ф. И. Висмонт, О. Н. Быкова // Сборник тезисов III Евразийского конгресса кардиологов, Москва, 20–21 февр. 2014 г. / ред. кол.: Е. И. Чазов [и др.]. – М., 2014. – С. 34–35.

16. Эффективность позднего локального и позднего дистантного ишемического посткондиционирования миокарда при 45-минутной коронарной окклюзии у крыс / М. В. Басалай, В. Ч. Барсукевич, П. Ф. Юшкевич, А. Г. Мрочек // Сборник тезисов III Евразийского конгресса кардиологов, Москва, 20–21 февр. 2014 г. / ред. кол.: Е. И. Чазов [и др.]. – М., 2014. – С. 30.

17. Юшкевич, П. Ф. Противоишемический эффект феноменов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у крыс с гиперхолестеринемией / П. Ф. Юшкевич, Ф. И. Висмонт // Новости медико-биолог. наук. – 2014. – Т. 10, № 3 [Кровообращение в норме и при патологии – от Гарвея до трансплантации сердца : материалы междунар. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения Н. И. Аринчина, Минск, 16–17 окт. 2014 г.]. – С. 57–58.

18. Юшкевич, П. Ф. Антиаритмический эффект феномена дистантного ишемического прекондиционирования у крыс с гиперхолестеринемией / П. Ф. Юшкевич, Ф. И. Висмонт // Новости медико-биолог. наук. – 2014. – Т. 10, № 3 [Кровообращение в норме и при патологии – от Гарвея до трансплантации сердца : материалы междунар. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения Н. И. Аринчина, Минск, 16–17 окт. 2014 г.]. – С. 56–57.

РЭЗІЮМЭ

Юшкевіч Павел Францавіч

Кардыяпратэктарная эфектыўнасць дыстантнага ішэмічнага прэ- і посткандыцыяніравання пры ішэміі і рэперфузіі міякарда ва ўмовах фактараў рызыкі сардэчна-сасудзістых захворванняў

Ключавыя словы: міякард, дыстантнае ішэмічнае прэ- і посткандыцыяніраванне, антыішэмічны эфект, антыарытмічны эфект, ішэмія, рэперфузія, зона рызыкі, зона некрозу.

Мэта даследавання: высветліць кардыяпратэктарную эфектыўнасць дыстантнага ішэмічнага прэ- і посткандыцыяніравання пры ішэміі і рэперфузіі міякарда ў пацукоў з рознымі фактарамі рызыкі сардэчна-сасудзістых захворванняў.

Метады даследавання: патафізіялагічныя; біяхімічныя; гістахімічныя; камп'ютарная планіметрыя.

Выкарыстаная апаратура: партатыўны аналізатар крыві для вызначэння ўзроўню глюкозы Accu-Chek Active, біяхімічны аналізатар крыві Olympus, ін'екцыйны насос B. Braun, апарат ШВЛ Harvard, электратэрмометр Harvard, электрагрэлка, электронныя вагі Adventurer, сканер HP.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. У вопытах на пацуках упершыню паказана, што дыстантнае ішэмічнае прэ- і посткандыцыяніраванне эфектыўны ў плане абмежавання памераў зоны некрозу ў міякардзе левага жалудачка пры ішэміі і рэперфузіі міякарда ў старых пацукоў, а таксама ў пацукоў з цукровым дыябетам і таксічным пашкоджаннем печані, аднак не аказваюць антыішэмічны эфект у пацукоў як з гіперхалестэрынеміяй, так і з талерантнасцю да арганічных нітратаў. Дыстантнае ішэмічнае прэ- і посткандыцыяніраванне эфектыўна ў плане зніжэння працягласці ішэмічных парушэнняў сардэчнага рытму ў пацукоў з цукровым дыябетам і гіперхалестэрынеміяй, але не аказвае антыарытмічны эфект у старых пацукоў, а таксама ў пацукоў з талерантнасцю да нітратаў і таксічным пашкоджаннем печані. Ва ўмовах сістэмнага дзеяння М-халінаблакатара атрапіну (2 мг/кг), а таксама β-адрэнаблакатара метапралолу (1 мг/кг) у старых пацукоў дыстантнае ішэмічнае прэ- і посткандыцыяніраванне аказваюць антыішэмічны эфект.

Атрыманыя новыя данныя з'яўляюцца навуковым абгрунтаваннем клінічнага прымянення дыстантнага ішэмічнага прэ- і посткандыцыяніравання пры правядзенні розных аперацый на сэрцы і дыстантнага ішэмічнага посткандыцыяніравання ў пацыентаў з вострым інфарктам міякарда ў спалучэнні з рознымі фактарамі рызыкі сардэчна-сасудзістых захворванняў.

Галіна прымянення: паталагічная фізіялогія, кардыялогія.

РЕЗЮМЕ

Юшкевич Павел Францевич

Кардиопротекторная эффективность дистантного ишемического пре- и посткондиционирования при ишемии и реперфузии миокарда в условиях факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний

Ключевые слова: миокард, дистантное ишемическое пре- и посткондиционирование, противоишемический эффект, антиаритмический эффект, ишемия, реперфузия, зона риска, зона некроза.

Цель исследования: выяснить кардиопротекторную эффективность дистантного ишемического пре- и посткондиционирования при ишемии и реперфузии миокарда у крыс с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Методы исследования: патофизиологические; биохимические; гистохимические; компьютерная планиметрия.

Использованная аппаратура: портативный анализатор крови для определения уровня глюкозы Accu-Chek Active, биохимический анализатор крови Olympus, инъекционный насос В. Braun, аппарат ИВЛ Harvard, электротермометр Harvard, электрогрелка, электронные весы Adventurer, сканер HP.

Полученные результаты и их новизна. В опытах на крысах впервые показано, что дистантное ишемическое пре- и посткондиционирование эффективны в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка при ишемии и реперфузии миокарда у старых крыс, а также у крыс с сахарным диабетом и токсическим поражением печени, однако не оказывают противоишемический эффект у крыс как с гиперхолестеринемией, так и с толерантностью к органическим нитратам. Дистантное ишемическое прекондиционирование эффективно в плане снижения длительности ишемических нарушений сердечного ритма у крыс с сахарным диабетом и гиперхолестеринемией, но не оказывает антиаритмический эффект у старых крыс, а также у крыс с толерантностью к нитратам и токсическим поражением печени. В условиях системного действия М-холиноблокатора атропина (2 мг/кг), а также β -адреноблокатора метопролола (1 мг/кг) у старых крыс дистантное ишемическое пре- и посткондиционирование оказывают противоишемический эффект.

Полученные новые данные являются научным обоснованием клинического применения дистантного ишемического пре- и посткондиционирования при проведении различных операций на сердце и дистантного ишемического посткондиционирования у пациентов с острым инфарктом миокарда в сочетании с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Область применения: патологическая физиология, кардиология.

SUMMARY

Jushkevich Pavel Frantsevich

**Cardioprotective efficacy of remote ischemic pre- and postconditioning
in case of ischemia and reperfusion of myocardium in the presence
of cardiovascular diseases risk factors**

Key words: myocardium, remote ischemic pre- and postconditioning, antiischemic effect, antiarrhythmic effect, ischemia, reperfusion, risk area, necrosis area.

Aim of the research: to determine cardioprotective efficacy of remote ischemic pre- and postconditioning in case of ischemia and reperfusion of myocardium in rats with different of cardiovascular diseases risk factors.

Methods of investigation: pathophysiologic, biochemical, histochemical, computer planimetry.

Equipment used: portative blood analyzer to determine the level of glucose Accu-Chek Active, biochemical blood analyzer Olympus, injection pump B. Braun, Mini Vent Harvard apparatus, electric thermometer Harvard, heating pad, electronic scales Adventurer, scanner HP.

Obtained results and their novelty. For the first time it was showed in experiments on rats that remote ischemic pre- and postconditioning is effective in limiting the size of the necrotic zone in the left ventricle in case of ischemia and reperfusion of myocardium in old rats and in rats with diabetes mellitus and liver toxicity, however, it does not possess antiischemic efficacy in rats with hypercholesterolemia and nitrate tolerance. Remote ischemic preconditioning is effective in reducing the duration of the ischemic cardiac arrhythmias in rats with diabetes mellitus and hypercholesterolemia, but does not possess antiarrhythmic efficacy in old rats and rats with nitrate tolerance and liver toxicity. In the presence systemic action antagonist M-cholinoreactive system atropine (2 mg/kg) and β -adrenoreactive system metoprolol (1 mg/kg) remote ischemic pre- and postconditioning render the antiischemic effect in old rats.

These new data are the scientific substantiation of clinical use of remote ischemic pre- and postconditioning in performing various operations on the heart, as well as remote ischemic postconditioning in patients with acute myocardial infarction in combination with various cardiovascular diseases risk factors.

Area of application: pathological physiology, cardiology.

Подписано в печать 12.10.15. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,42. Тираж 60 экз. Заказ 619.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.