

УДК 616.127-001-085

П. Ф. ЮШКЕВИЧ, член-корреспондент Ф. И. ВИСМОНТ

ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКИЙ И АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТЫ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕ- И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ У КРЫС С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Поступило 17.11.2014

Введение. На сегодняшний день заболевания сердечно-сосудистой системы и их осложнения занимают лидирующее положение среди причин потери трудоспособности и смертности населения Республики Беларусь. В структуре данной группы заболеваний одна из ведущих позиций принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе острому инфаркту миокарда (ОИМ) [1]. Учитывая высокую распространенность ОИМ, а также большую медицинскую и социальную значимость данного заболевания, поиск новых, эффективных методов кардиопротекции при острых нарушениях коронарного кровотока является актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины. Экспериментальные исследования последних лет продемонстрировали высокую противоишемическую и антиаритмическую эффективность феноменов дистантного ишемического пре- (ДИПК) и посткондиционирования (ДИПостК) [2–4], воспроизводимых при помощи кратковременной ишемии конечности соответственно до и после длительной ишемии миокарда.

В клинической практике необходимость защиты миокарда от острого ишемического и реперфузионного повреждения в основном возникает у пациентов, имеющих различную сопутствующую патологию, в том числе и сахарный диабет (СД). Учитывая тот факт, что наличие СД оказывает существенное негативное влияние на функционирование различных органов и систем организма [5; 6], были основания полагать, что наличие сопутствующего СД может сказываться на способности ДИПК и ДИПостК оказывать противоишемическое и антиаритмическое действие.

Согласно литературным данным, кардиопротекторные эффекты локального ишемического пре- и посткондиционирования у животных с экспериментальной моделью СД не воспроизводятся [6; 8; 10]. Результаты недавно проведенного исследования указывают на то, что у крыс с экспериментальной моделью СД противоишемический эффект дистантного ишемического перкондиционирования (кратковременная дистантная ишемия осуществляется во время острой ишемии миокарда) также не воспроизводится [7]. Однако, Х. Н. Zhu и соавт. (2011) указывают на то, что при воспроизведении феномена ДИПК у крыс с экспериментальным СД имеет место выраженный противоишемический эффект указанного феномена [11]. В то же время, согласно данным Z. Нао и соавт. (2014), противоишемический эффект ДИПостК у животных с экспериментальной моделью СД не воспроизводится [9].

Цель исследования – выявление воспроизводимости противоишемического и антиаритмического эффектов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования миокарда у крыс с сахарным диабетом.

Материалы и методы исследования. Исследование противоишемической и антиаритмической эффективности ДИПК и ДИПостК выполнено на 21 наркотизированной крысе-самце линии Wistar с СД. Масса крыс составляла 200–250 г, а их возраст – 3–4 мес. СД вызывали однократным внутривенным введением (в боковую вену хвоста) животным 1,5 % раствора стрептозоточина, приготовленного на 0,1 М цитратном буфере (рН 4,5), в дозе 30 мг/кг. В качестве контроля использовали 21 крысу с аналогичными характеристиками, которым однократно внутривенно

в том же объеме вводился 0,1 М цитратный буфер (крысы без СД). Цитратный буфер и рабочий раствор стрептозотоцина готовились *ex tempore* [5]. Оптимальная доза стрептозотоцина была подобрана при проведении предварительного исследования, в котором для моделирования СД у крыс использовалось однократное внутривенное введение раствора стрептозотоцина в дозах 30, 40 и 55 мг/кг. Подбор оптимальной дозы стрептозотоцина основывался на данных о выживаемости животных в течение двух недель после его введения. Для подтверждения наличия СД через 2 недели после введения стрептозотоцина у крыс проводилось исследование крови для определения уровня глюкозы с помощью портативного анализатора Accu-Chek Active (Германия) и тест-полосок для определения уровня глюкозы крови Accu-Chek Active (Германия) (крысы с СД, $n = 21$; крысы без СД, $n = 21$). Кроме того, через 4 недели после введения стрептозотоцина крысам выполнялось исследование мочи с помощью тест-полосок Combina (крысы с СД, $n = 21$; крысы без СД, $n = 21$). С этой целью у крыс осуществлялся сбор разовой порции мочи в метаболических клетках. При этом определялись удельный вес мочи, наличие в ней лейкоцитов и эритроцитов, уровень pH, содержание общего белка и глюкозы.

Воспроизведение экспериментальных протоколов на крысах с СД выполнялось через 4 недели после введения стрептозотоцина. Для наркотизации животных использовали этиаминал натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно с последующей внутривенной инфузией поддерживающей дозы 10 мг/кг/ч. 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 артериальное давление (АД), полученные при этом данные обрабатывались с помощью компьютерной программы Spike 4. Для определения АД крысам канюлировали правую общую сонную артерию. Ректальная температура у крыс (температура в прямой кишке на глубине 3 см) измерялась электротермометром Harvard (Великобритания) и поддерживалась электрогрелкой на уровне $37,0 \pm 0,5$ °С.

Грудную клетку наркотизированного животного вскрывали в четвертом межреберном промежутке слева. В контрольной группе крыс с СД после 15-минутной стабилизации гемодинамики выполняли 30-минутную окклюзию передней нисходящей коронарной артерии (ПНКА) путем механического ее пережатия при помощи фишки (контроль, $n = 7$). Окклюзия артерии подтверждалась цианозом ишемизированной области, снижением АД (на 10–20 мм рт. ст.) и подъемом сегмента ST на ЭКГ. Реперфузия миокарда достигалась удалением фишки и подтверждалась исчезновением цианоза и возвращением сегмента ST к изолинии. Длительность реперфузии составляла 120 мин. Животные опытных групп с СД (ДИПК, $n = 7$ и ДИПостК, $n = 7$) 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 4 недели после введения цитратного буфера аналогичные протоколы экспериментов выполнялись на крысах без СД (контроль, $n = 7$; ДИПК, $n = 7$; ДИПостК, $n = 7$).

На протяжении эксперимента 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 мин в течение реперфузии.

Зону риска определяли с помощью внутривенного введения в левую общую яремную вену 0,5 мл 5 %-ного раствора синьки Эванса в конце реперфузии при кратковременной повторной окклюзии ПНКА. Зона риска оценивалась как не окрашенная в синий цвет. Затем сердце извлекали и отделяли правый желудочек. После замораживания в морозильной камере (–20 °С 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 иден-

тификации зоны некроза срезы помещали в 1 %-ный раствор трифенилтетразолия хлорида на 15 мин при температуре 37 °С. Жизнеспособный миокард (клетки, сохранившие дегидрогеназную активность) окрашивался в кирпично-красный цвет, а некротизированная ткань была белой. После 24-часовой инкубации срезов в 10 %-ном 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. Результаты исследования заносились в электронную таблицу Excel 7.0 и обрабатывались с помощью стандартного пакета статистических программ Statistica 8.0. Статистическая значимость различий данных оценивалась при помощи ANOVA и теста множественных сравнений Данна. Данные представлены в формате среднее ± 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. При сравнении групп по качественным показателям применяли двухсторонний точный метод Фишера (ТМФ).

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

Результаты и их обсуждение. Выживаемость крыс с СД после острой коронарной окклюзии во всех группах животных составила 100 %. Аналогичный показатель во всех группах крыс без СД составил 70 %. Следовательно, данные исследования свидетельствуют о повышении устойчивости миокарда крыс с экспериментальной моделью СД к ишемическому и реперфузионному повреждению. Согласно имеющимся и весьма противоречивым литературным данным, одни экспериментальные исследования указывают на повышение устойчивости миокарда животных с СД к ишемическому и реперфузионному повреждению, другие, напротив, свидетельствуют о ее снижении [6].

Результаты определения уровня глюкозы крови и исследования мочи у крыс с СД и крыс без СД представлены в табл. 1. Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что у крыс с СД по сравнению с животными без СД имеет место статистически значимое повышение содержания глюкозы в крови и моче. Таким образом, представленные данные указывают на наличие СД у крыс, которым внутривенно вводился стрептозотоцин. Стоит отметить, что указанные изменения уровня глюкозы в крови и моче в клинической практике могут отмечаться у больных с различными формами СД.

Таблица 1. Изменение уровня глюкозы крови и показателей анализа мочи у крыс с сахарным диабетом (медиана и интерквартильный размах)

Показатель	Крысы с СД	Крысы без СД
Уровень глюкозы крови, ммоль/л	20,5 (15,8; 26,5)*	5,9 (4,5; 7,2)
Удельный вес мочи	1,013 (1,010; 1,020)	1,025 (1,010; 1,025)
Лейкоциты мочи, лейкоцитов/мкл	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Эритроциты мочи, эритроцитов/мкл	10 (0; 10)	10 (0; 10)
Уровень рН мочи	6,0 (5,0; 7,0)	6,5 (6,3; 7,0)
Содержание общего белка в моче, г/л	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,3)
Содержание глюкозы в моче, ммоль/л	56,0 (28,0; 56,0)**	0,0 (0,0; 0,0)

Примечания: * – статистически значимое увеличение уровня глюкозы крови у крыс с сахарным диабетом по сравнению с крысами без сахарного диабета ($p < 0,05$); ** – статистически значимое увеличение содержания глюкозы в моче у крыс с сахарным диабетом по сравнению с крысами без сахарного диабета ($p < 0,01$).

Показатели гемодинамики во время эксперимента (после вскрытия грудной клетки, в начале 30-минутной ишемии миокарда, в начале реперфузии и далее каждые 30 мин в течение реперфузии) во всех группах крыс с СД и без СД представлены в табл. 2. Статистически значимых отличий между анализируемыми группами крыс с СД по показателям АДср. и ЧСС на протяжении всего эксперимента выявлено не было ($p > 0,05$). Во всех группах крыс с СД в течение первых минут после окклюзии ПНКА отмечалось статистически незначимое кратковременное (3–5 мин) снижение АДср. на 15–20 мм рт. ст. В дальнейшем на протяжении эксперимента показатель АДср. во всех группах крыс с СД оставался относительно стабильным ($p \geq 0,05$ по сравнению с исходным значением). Во всех группах крыс с СД на протяжении всего эксперимента имело место постепенное снижение ЧСС ($p < 0,05$ между показателями ЧСС до начала ОИМ и на 120 мин реперфузии). Кроме того, на протяжении всего эксперимента у крыс с СД отмечалось статистически значимое повышение АДср. и понижение ЧСС по сравнению с соответствующими показателями у крыс без СД ($p < 0,05$).

Таблица 2. Показатели гемодинамики (АДср., мм рт. ст. и ЧСС, уд/мин) в контрольной группе и группах крыс, в которых воспроизводились феномены ДИПК и ДИПостК (крысы с сахарным диабетом и без сахарного диабета)

Группа		Контроль		ДИПК		ДИПостК	
Крысы с СД/без СД		Крысы с СД	Крысы без СД	Крысы с СД	Крысы без СД	Крысы с СД	Крысы без СД
До начала ОИМ	АД ср.	87 ± 7	86 ± 5	105 ± 8*	71 ± 3	99 ± 6*	73 ± 3
	ЧСС	381 ± 23*	417 ± 9	393 ± 19	397 ± 7	373 ± 18*	410 ± 16
Начало ОИМ	АД ср.	74 ± 7	77 ± 8	85 ± 6	74 ± 6	79 ± 4	74 ± 4
	ЧСС	343 ± 13*	439 ± 6	376 ± 23	405 ± 15	363 ± 17*	429 ± 14
Начало реперфузии	АД ср.	79 ± 9	74 ± 2	99 ± 6*	74 ± 4	79 ± 7	74 ± 4
	ЧСС	329 ± 11*	413 ± 16	351 ± 16*	420 ± 18	343 ± 18*	410 ± 23
30' реперфузии	АД ср.	90 ± 5*	74 ± 4	100 ± 6*	78 ± 5	93 ± 4*	75 ± 4
	ЧСС	326 ± 15*	411 ± 12	333 ± 15*	410 ± 19	330 ± 15*	404 ± 22
60' реперфузии	АД ср.	95 ± 5*	73 ± 4	95 ± 9	82 ± 5	92 ± 7*	78 ± 4
	ЧСС	321 ± 17*	413 ± 15	309 ± 18*	414 ± 17	310 ± 13*	410 ± 22
90' реперфузии	АД ср.	97 ± 5*	78 ± 3	96 ± 8*	75 ± 6	95 ± 7*	77 ± 4
	ЧСС	304 ± 15*	433 ± 14	306 ± 17*	411 ± 17	304 ± 13*	396 ± 19
120' реперфузии	АД ср.	95 ± 5	82 ± 5	98 ± 7*	73 ± 4	95 ± 6	85 ± 3
	ЧСС	303 ± 14*	436 ± 20	301 ± 16*	417 ± 14	299 ± 12*	426 ± 16

Примечание. * – статистически значимое повышение АДср. и понижение ЧСС во всех группах крыс с сахарным диабетом по сравнению с аналогичными показателями у крыс без сахарного диабета ($p < 0,05$).

При сравнении ДП, характеризующего потребность миокарда в кислороде, во всех группах крыс с СД и крыс без СД 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 СД и крыс без СД также статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$). Кроме того, в начале ОИМ во всех группах животных с СД имело место статистически значимое снижение ДП ($p < 0,05$).

Длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной окклюзии ПНКА (медиана и интерквартильный размах) у крыс с СД и крыс без СД представлена на рис. 1. В контрольной группе крыс с СД во время острой ишемии миокарда наблюдались нарушения ритма сердца общей длительностью от 3 до 628 с. При этом у 5 из 7 крыс данной группы была выявлена ФЖ, а у 6 из 7 – ПЖТ. Реперфузионные нарушения сердечного ритма отмечались у 5 крыс контрольной группы. В группе крыс с СД, в которой воспроизводился феномен ДИПК, длительность ишемических нарушений ритма сердца составила от 3 до 181 с. ФЖ имела место у 1 из 7 крыс данной группы ($p > 0,05$ по ТМФ), а ПЖТ – у 3 крыс ($p > 0,05$). Реперфузионные нарушения сердечного ритма отмечались у 3 крыс группы ДИПК ($p > 0,05$). В группе крыс с СД, в которой воспроизводился феномен ДИПостК, во время острой ишемии миокарда имели место наруше-

ния ритма сердца продолжительностью от 0 до 634 с. У 3 из 7 крыс была выявлена ФЖ ($p > 0,05$), ПЖТ отмечалась также у 3 крыс данной группы ($p > 0,05$). Реперфузионные нарушения сердечного ритма присутствовали у 4 животных группы ДИПостК ($p > 0,05$). Длительность аритмий в контрольной группе составила 221 (77; 431) с, в группе ДИПК – 56 (4; 165) с ($p < 0,05$), в группе ДИПостК – 218 (61; 289) с (рис. 1).

Таким образом, у крыс с СД выраженность аритмий во время острой коронарной окклюзии в контрольной группе и группе ДИПостК сопоставима, что вполне очевидно, учитывая тот факт, что ДИПостК не может оказывать влияние на нарушения сердечного ритма во время острой ишемии миокарда. В то же время в группе ДИПК имеет место статистически значимое снижение длительности ишемических нарушений сердечного ритма по сравнению с животными контрольной группы. Кроме того, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, в группе ДИПК отмечается тенденция к снижению частоты возникновения ФЖ и ПЖТ во время острой ишемии миокарда по сравнению с животными контрольной группы. Следовательно, данные исследования указывают на то, что в группе крыс с СД, в которой воспроизводился феномен ДИПК, имеет место выраженный антиаритмический эффект указанного феномена.

При воспроизведении феноменов ДИПК и ДИПостК у крыс без СД длительность аритмий во время острой коронарной ишемии в контрольной группе составила 198 (14; 239) с, в группе ДИПК – 30 (3; 133) с ($p < 0,05$), в группе ДИПостК – 153 (109; 166) с. Таким образом, у крыс без СД длительность аритмий во время острой коронарной ишемии в контрольной группе и группе ДИПостК также сопоставима. Общая продолжительность ишемических нарушений ритма сердца в группе ДИПК у крыс без СД значительно меньше, чем в контрольной группе, следовательно, у крыс без СД антиаритмический эффект феномена ДИПК также воспроизводится.

Таким образом, у крыс с СД и крыс без СД имеет место выраженный антиаритмический эффект феномена ДИПК.

Так как статистически значимых различий между анализируемыми группами крыс с СД и крыс без СД по показателю размеров зоны риска в миокарде левого желудочка не выявлено ($p > 0,05$), есть основания заключить, что размеры зоны риска во всех группах крыс были сопоставимы (рис. 2).

На рис. 3 представлены размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка во всех группах крыс с СД и крыс без СД. Средняя зона некроза в контрольной группе крыс с СД составила $33 \pm 4 \%$ (у крыс без СД – $44 \pm 5 \%$). В группе крыс с СД, в которой воспроизводился феномен ДИПК, формировался менее обширный некроз по сравнению с группой контроля – $23 \pm 3 \%$,

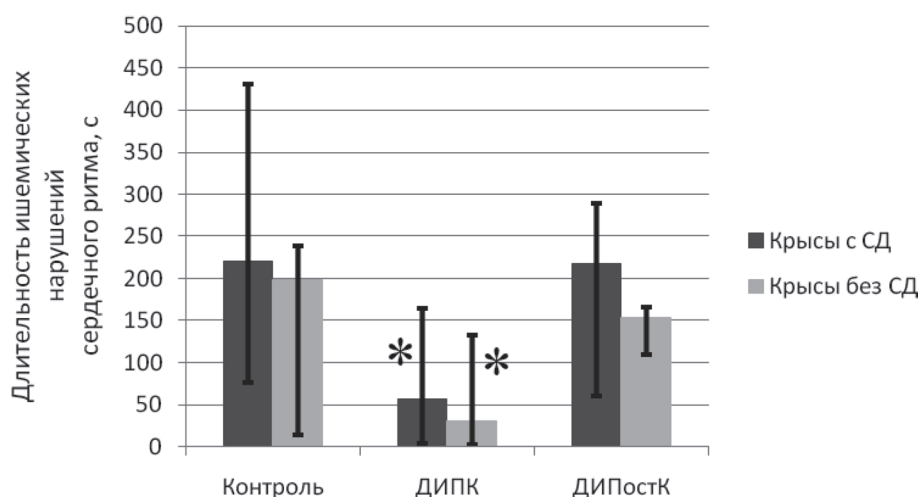


Рис. 1. Длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной коронарной окклюзии в контрольной группе и группах крыс, в которых воспроизводились феномены ДИПК и ДИПостК (крысы с сахарным диабетом и без сахарного диабета). * – статистически значимые отличия длительности ишемических нарушений сердечного ритма в группе ДИПК у крыс с сахарным диабетом и без сахарного диабета по сравнению с соответствующей контрольной группой ($p < 0,05$)

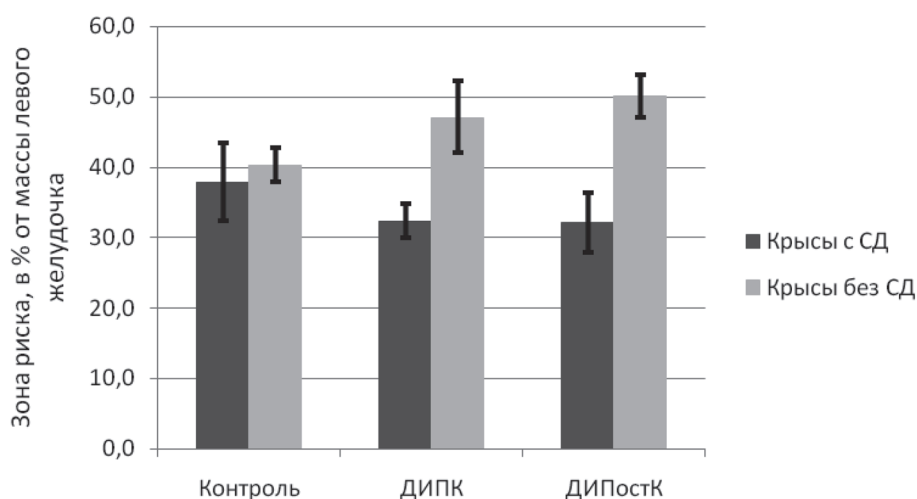


Рис. 2. Размеры зоны риска (в % от массы левого желудочка) в контрольной группе и группах крыс, в которых воспроизводились феномены ДИПК и ДИПостК (крысы с сахарным диабетом и без сахарного диабета)

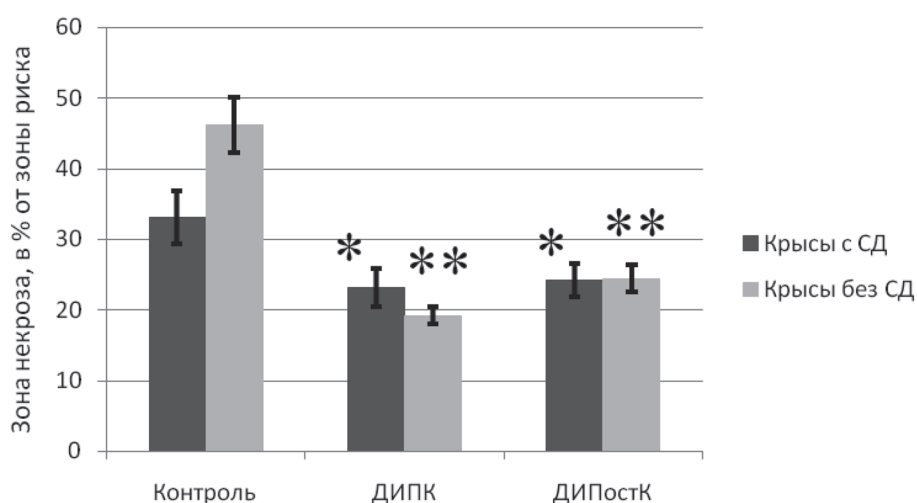


Рис. 3. Размеры зоны некроза (в % от зоны риска) в контрольной группе и группах крыс, в которых воспроизводились феномены ДИПК и ДИПостК (крысы с сахарным диабетом и без сахарного диабета): * – статистически значимые отличия размеров зоны некроза в группах ДИПК и ДИПостК у крыс с сахарным диабетом по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ** – статистически значимые отличия размеров зоны некроза в группах ДИПК и ДИПостК у крыс без сахарного диабета по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$)

$p < 0,05$ (у крыс без СД – $19 \pm 2 \%$, $p < 0,01$). В группе крыс с СД, в которой воспроизводился феномен ДИПостК, также отмечались меньшие размеры зоны некроза по сравнению с группой контроля – $24 \pm 2 \%$, $p < 0,05$ (у крыс без СД – $20 \pm 3 \%$, $p < 0,01$).

Таким образом, данные исследования свидетельствуют о наличии противоишемического эффекта ДИПК и ДИПостК как у крыс с СД, так и у животных без СД.

Как известно, действие стрептозотоцина с целью моделирования СД у экспериментальных животных приводит к активации процессов свободнорадикального окисления в β -клетках поджелудочной железы. Интенсификация этих процессов способствует нарушению целостности клеточных мембран β -клеток поджелудочной железы и снижению эффективности окислительного фосфорилирования в митохондриях, а также возникновению точечных мутаций ДНК данных клеток. Процесс репарации поврежденной ДНК энергозависим и протекает с расходом никотинамиддинуклеотида (НАД), что ведет к истощению клеточного пула НАД и некрозу β -клеток поджелудочной железы. Кроме повреждения β -клеток поджелудочной железы, которое приводит к нарушению секреции инсулина, важное значение в механизме повреждающего дей-

ствия стрептозотоцина также имеет развитие периферической инсулинорезистентности (особенно скелетных мышц, печени и жировой ткани). Таким образом, экспериментальная модель СД, воспроизводимая путем однократного внутривенного введения животным стрептозотоцина, характеризуется признаками СД I и II типов (смешанная форма) [5].

Как известно, при СД формируются многочисленные морфологические и функциональные изменения различных органов и систем организма. К ним относятся полинейропатия, ретинопатия, нефропатия, ангиопатия, кардиомиопатия и различные нарушения обмена веществ. В основе механизмов развития кардиомиопатии при СД лежат метаболические факторы, нарушение нервной регуляции сердца, микроангиопатия и, по мере развития атеросклероза коронарных сосудов, ишемия миокарда, что в итоге ведет к снижению сократительной функции левого желудочка [5].

Многочисленные экспериментальные исследования посвящены выявлению возможных причин отсутствия противоишемического эффекта локального ишемического пре- и посткондиционирования у экспериментальных животных с СД. Данные некоторых исследований указывают на то, что отсутствие противоишемического эффекта локального ишемического пре- и посткондиционирования у экспериментальных животных с СД связано со снижением уровня фосфорилирования Akt (протеинкиназы B), ERK1/2 (Extracellular signal-regulated kinases) и киназы гликогенсинтетазы-3 β (GSK-3 β), которые являются ключевыми компонентами RISK-киназного пути (The Reperfusion Injury Salvage Kinase) [6; 8; 10; 12]. Кроме того, при воспроизведении указанных феноменов у животных с экспериментальным СД отсутствие противоишемического эффекта может объясняться снижением активности STAT3 киназы, которая является ключевым компонентом SAFE-киназного пути (Survivor Activating Factor Enhancement) [15]. В свою очередь, RISK- и SAFE-киназные пути имеют важное значение в реализации кардиопротекторных эффектов локального ишемического пре- и посткондиционирования [6].

Кроме того, установлено, что при наличии СД у экспериментальных животных отсутствие противоишемического эффекта локального ишемического пре- и посткондиционирования может быть связано с нарушением синтеза монооксида азота (NO), который также имеет важное значение в реализации кардиопротекторных эффектов указанных феноменов [6; 13; 14]. В частности, M. Sack и соавт. (2011) указывают, что при СД нарастающая митохондриальная дисфункция приводит к повышению оксидации тетрагидробиоптерина (ТГБП), что ведет к снижению его содержания в клетке. Потеря ТГБП, как молекулы-кофактора эндотелиальной NO-синтетазы, приводит к значительному снижению активности данного фермента [13].

Принимая во внимание общность механизмов реализации кардиопротекторных эффектов феноменов локального и дистантного ишемического пре- и посткондиционирования, повреждение RISK- и SAFE-киназных путей, а также нарушения синтеза NO могут также иметь место при воспроизведении феноменов ДИПК и ДИПостК. Кроме того, можно предполагать, что повреждение указанных механизмов может объяснять данные, полученные Z. Nan и соавт. (2014), свидетельствующие об отсутствии противоишемического эффекта феномена ДИПостК у экспериментальных животных с СД [9].

Также стоит отметить, что полученные экспериментальные данные совпадают с результатами исследования X. H. Zhu и соавт. (2011), согласно которым при воспроизведении феномена ДИПК у крыс с экспериментальным СД имеет место выраженный противоишемический эффект указанного феномена [11]. Однако в исследовании X. H. Zhu и соавт. (2011) продолжительность экспериментального СД до моделирования острой ишемии миокарда составляла 1 неделю, что, по нашему мнению, является недостаточным для воздействия экспериментального СД на эндогенные механизмы кардиопротекции у крыс.

Выводы. Полученные экспериментальные данные позволяют заключить, что феномены дистантного ишемического пре- и посткондиционирования эффективны в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка крыс с сахарным диабетом. Феномен дистантного ишемического пре- и посткондиционирования эффективен в плане снижения длительности нарушений сердечного ритма у крыс с сахарным диабетом.

Литература

1. Мрочек А. Г. и др. Сердечно-сосудистые заболевания в Республике Беларусь: анализ ситуации и стратегии контроля. Минск, 2011.
2. Hausenloy D. J., Yellon D. M. // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10, N 6. P. 451–459.
3. Li J., Xuan W., Yan R. et al. // *Clin. Sci.* 2011. Vol. 120, N 10. P. 451–462.
4. Basalay M., Barsukevich V., Mastitskaya S. et al. // *Experimental Physiology.* 2012. Vol. 97, N 8. P. 908–917.
5. Миронов А. Н., Бунятян Н. Д., Васильев А. Н. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., 2012.
6. Ferdinandy P., Hausenloy D., Heusch G. et al. // *Pharmacol. Rev.* 2014. Vol. 66. P. 1142–1174.
7. Kiss A., Tratsiakovich Y., Gonon A. T. et al. // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N 8. P. 24–30.
8. Whittington H. J., Harding I., Stephenson C. I. et al. // *Cardiovasc. Res.* 2013. Vol. 99, N 4. P. 694–704.
9. Han Z., Cao J., Song D. et al. // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N 1. P. 14–20.
10. Przyklenk K., Maynard M., Greiner D. et al. // *Antioxid Redox Signal.* 2011. Vol. 14. P. 781–790.
11. Zhu X. H., Yuan H. J., Wu Y. N. et al. // *Free Radic. Res.* 2011. Vol. 45. P. 201–210.
12. Hausenloy D. J., Yellon D. M. // *Heart Fail. Rev.* 2007. Vol. 12. P. 217–234.
13. Sack M., Murphy E. // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 16. P. 267–272.
14. Mollnau H., Oelze M., Zinßius E. et al. // *Arch. Pharmacol.* 2013. Vol. 386, N 5. P. 405–419.
15. Lecour S. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2009. Vol. 47. P. 32–40.

P. F. JUSHKEVICH, F. I. VISMONT

jushkevich@tut.by

ANTIISCHEMIC AND ANTIARRHYTHMIC EFFECTS OF REMOTE ISCHEMIC PRE- AND POSTCONDITIONING IN RATS WITH DIABETES

Summary

The aim of this study was to determine the antiischemic and antiarrhythmic effects of remote ischemic pre- and post-conditioning in rats with diabetes. It was found that remote ischemic pre- and post-conditioning equally protects myocardium against irreversible ischemia-reperfusion injury. Remote ischemic pre-conditioning protected myocardium against arrhythmias in rats with diabetes.