

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 616.12-07:612.172.1
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-4-271-280>

Поступила в редакцию 30.04.2025
Received 30.04.2025

В. В. Севрукевич, Ф. И. Висмонт, А. Г. Мрочек

*Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Республика Беларусь*

КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ИШЕМИИ РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Аннотация. Изучена кардиопротекторная эффективность дистантного ишемического перекондиционирования (ДИПерК), дистантного ишемического посткондиционирования (ДИПостК 10'), а также их комбинаций в условиях ишемии миокарда различной продолжительности. Ишемия/реперфузия миокарда воспроизводилась путем 30-минутной окклюзии левой коронарной артерии с последующим периодом 120-минутной реперфузии либо путем 45-минутной окклюзии левой коронарной артерии с последующим периодом 120-минутной реперфузии. Все приведенные в настоящем исследовании алгоритмы дистантного ишемического кондиционирования в условиях ишемии длительностью 30 и 45 мин с последующей 120-минутной реперфузией вызвали выраженный кардиопротекторный эффект. Продemonстрировано, что комбинированное применение ДИПерК с ДИПостК 10' в условиях ишемии длительностью 30 и 45 мин с последующей 120-минутной реперфузией оказывает сопоставимый кардиопротекторный эффект в сравнении с применением каждого из этих алгоритмов в отдельности. Ишемия длительностью 30 мин является более предпочтительной для разработки новых эффективных способов кардиопротекции.

Ключевые слова: кардиопротекция, комбинированное применение, дистантное ишемическое перекондиционирование, дистантное ишемическое посткондиционирование 10', ишемия/реперфузия, ишемическое/реперфузионное повреждение миокарда, ишемия различной длительности

Для цитирования: Севрукевич, В. В. Кардиопротекторный эффект дистантного ишемического кондиционирования при ишемии различной длительности в эксперименте / В. В. Севрукевич, Ф. И. Висмонт, А. Г. Мрочек // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 4. – С. 271–280. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-4-271-280>

Valery V. Sevruevitch, Frantishek I. Vismont, Alexander G. Mrochek

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF REMOTE ISCHEMIC CONDITIONING DURING ISCHEMIA OF DIFFERENT DURATION IN AN EXPERIMENT

Abstract. The cardioprotective efficacy of remote ischemic preconditioning (RIPerC), remote ischemic postconditioning (RIPostC 10'), as well as their combinations, was studied under conditions of myocardial ischemia of varying durations. Myocardial ischemia/reperfusion was induced by 30-minute occlusion of the left coronary artery, followed by a 120-minute reperfusion period, or by a 45-minute occlusion of the left coronary artery, followed by a 120-minute reperfusion period. All remote ischemic conditioning protocols presented in this study demonstrated a pronounced cardioprotective effect under conditions of both 30-minute and 45-minute ischemia followed by 120 minutes of reperfusion. It was shown that the combined application of RIPerC and RIPostC 10' under conditions of 30- and 45-minute ischemia followed by 120-minute reperfusion provides a cardioprotective effect comparable to that of each algorithm applied separately. Thirty-minute ischemia appears to be more preferable for the development of new effective cardioprotective strategies.

Keywords: cardioprotection, combined application, remote ischemic preconditioning, remote ischemic postconditioning 10', ischemia/reperfusion, myocardial ischemia/reperfusion injury, ischemia of varying duration

For citation: Sevruevitch V. V., Vismont F. I., Mrochek A. G. Cardioprotective effect of remote ischemic conditioning during ischemia of different duration in an experiment. *Vesti Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya medytynskikh nauk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 4, pp. 271–280 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-4-271-280>

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности в Республике Беларусь. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает центральное место среди ССЗ [1]. Одной из наиболее опасных форм ИБС, характеризующейся развитием необратимых морфофункциональных изменений в миокарде, является острый инфаркт миокарда (ОИМ).

Опасность ОИМ заключается прежде всего в высокой вероятности летального исхода при отсутствии своевременного лечения либо при хронической сердечной недостаточности.

Своевременность выполнения реперфузионных вмешательств, направленных на раннее восстановление кровотока в окклюзированном сосуде с помощью тромболитика или выполнения первичной чрескожной коронарной ангиопластики (пЧКА), играет ключевую роль в лечении пациентов с ОИМ. Эффективность выполнения реперфузионных вмешательств зависит прежде всего от длительности временного интервала от начала появления первых симптомов ОИМ до момента восстановления коронарного кровотока у пациента. Следовательно, различная длительность данного временного интервала напрямую влияет на масштабы повреждения миокарда и исходы лечения пациентов, перенесших ОИМ.

Некроз рассматривается как основная причина гибели кардиомиоцитов при коронарной окклюзии длительностью более 20–40 мин и характеризуется повреждением митохондрий и сарколеммы с последующей воспалительной реакцией [2].

Однако, несмотря на несомненный позитивный эффект, реперфузия сама по себе оказывает и повреждающее действие на миокард. Повторное поступление кислорода в ранее ишемизированные ткани сопровождается увеличением образования активных форм кислорода в митохондриях, что приводит к дополнительному повреждению кардиомиоцитов [3].

Литературные данные последних десятилетий свидетельствуют о применении большого количества кардиопротекторных воздействий, направленных на уменьшение повреждения миокарда, вызванного ишемией и реперфузией. К таким воздействиям можно отнести гипотермию организма, стимуляцию блуждающего нерва, дистантное и локальное ишемическое кондиционирование, использование фармакологических препаратов [4–8]. Однако, несмотря на наличие множества способов воздействия, немногие из них рассматриваются как эффективные для применения в клинической практике у пациентов с ОИМ.

Одним из наиболее перспективных воздействий, направленных на снижение повреждения, вызванного ишемией и реперфузией, является дистантное ишемическое кондиционирование (ДИК). ДИК способствует кардиопротекции при помощи кратковременных эпизодов в отдаленных органах или тканях ишемии и реперфузии, предшествующих длительной ишемии миокарда (например, кратковременное пережатие *a. femoralis*) [6, 9, 10].

Соответственно, ДИК, в зависимости от времени воздействия на миокард относительно длительной ишемии, может производиться до ишемии (прекондиционирование), во время ишемии (перкондиционирование) и после ишемии (посткондиционирование). В исследовании Basalay с соавт. (2012) были установлены различия механизмов реализации кардиопротекторного эффекта между этими алгоритмами кондиционирования [11].

Кардиопротекторный эффект ДИК был показан на модели ишемии/реперфузии как в экспериментальных, так и в ряде клинических исследований [11, 12]. Однако в ряде клинических исследований кардиопротекторный эффект ДИК был либо минимальный, либо отсутствовал вовсе [13, 14].

Кроме того, парадоксальным является тот факт, что кардиопротекторный эффект различных воздействий в условиях ишемии разной длительности изучался лишь в единичных исследованиях [2].

В связи с вышеперечисленным предполагаем, что для достижения максимального кардиопротекторного эффекта в условиях ишемии различной продолжительности необходимо задействовать различные алгоритмы дистантного ишемического кондиционирования.

Цель настоящего исследования – изучение кардиопротекторной эффективности дистантного ишемического перкондиционирования, дистантного ишемического посткондиционирования, а также их комбинаций в условиях ишемии миокарда различной продолжительности.

Материалы и методы исследования. Исследование было выполнено на 72 белых нелинейных крысах-самцах массой 300 ± 20 г. Животные содержались на стандартном рационе вивария

и получали полноценный корм и воду без ограничений. Эксперименты выполнены в соответствии с этическими нормами обращения с животными, а также с требованиями Директивы Европейского этического комитета 86/609/ЕЕС от 24.11.1986 г., правилами «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и других научных целях» от 18.03.1986 г. и ТКП 125–2008 «Надлежащая лабораторная практика», утвержденными постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь (№ 56 от 28.03.2008 г.).

Для анестезии применяли тиопентал натрия (ОАО «Синтез», Россия) в дозе 50 мг/кг, который вводили внутривенно, с последующей внутривенной инфузией поддерживающей дозы 10 мг/кг/ч. Животных переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом через трахеостому при помощи аппарата ИВЛ (Harvard Rodent Ventilator 683). При этом дыхательный объем поддерживали на уровне 8–10 мл/кг массы тела, частоту дыхания – на уровне 56–60 вдохов в минуту. Температуру тела измеряли эндоректальным датчиком и поддерживали на уровне $37,0 \pm 0,5$ °C при помощи электрогрелки (Harvard Apparatus, США). В ходе экспериментов осуществляли непрерывную инвазивную регистрацию артериального давления (АД) в правой общей сонной артерии, а также ЭКГ во II стандартном отведении.

С целью модуляции острой коронарной недостаточности производили вскрытие грудной клетки наркотизированного животного в четвертом межреберном промежутке слева. После 15-минутной стабилизации гемодинамики крысам экспериментальных групп выполняли 30- либо 45-минутную окклюзию передней нисходящей ветви левой коронарной артерии (ЛКА) путем прошивания и пережатия стенки миокарда, расположенной под ушком левого предсердия 6–0 моноволоконистой полипропиленовой нитью. Успешная окклюзия коронарной артерии подтверждалась подъемом сегмента ST и немедленным падением АД на 15–30 мм рт. ст. Длительность реперфузии во всех группах составляла 120 мин.

Животные контрольных групп в экспериментальном протоколе 1 подвергались только 30-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии миокарда (группа Контроль 30', $n = 8$) (рис. 1) и 45-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии миокарда в экспериментальном протоколе 2 (группа Контроль 45', $n = 8$) (рис. 2).

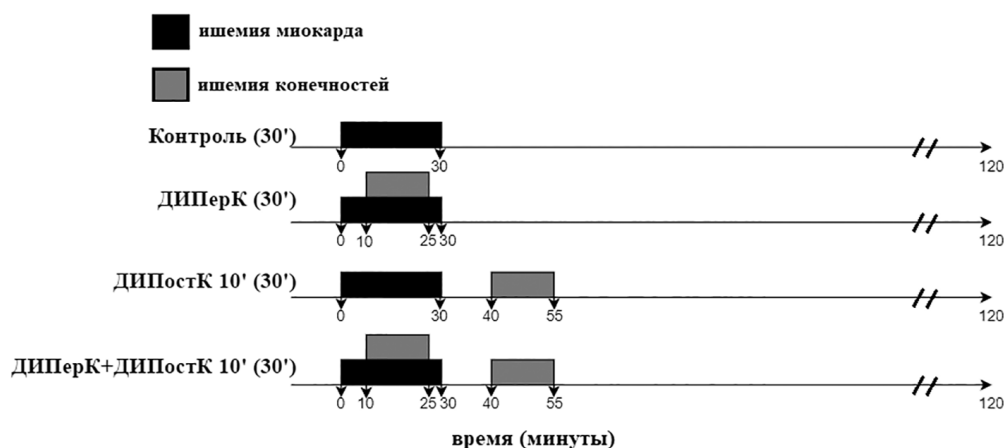


Рис. 1. Экспериментальный протокол 1.

ДИПерК (30') – дистантное ишемическое перекондиционирование, осуществляемое на 10-й минуте 30-минутной ишемии; ДИПостК 10' (30') – дистантное ишемическое посткондиционирование, осуществляемое на 10-й минуте 120-минутной реперфузии; ДИПерК + ДИПостК 10' (30') – комбинация дистантного ишемического перекондиционирования и дистантного ишемического посткондиционирования, осуществляемая путем 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий, осуществляемой на 10-й минуте 30-минутной ишемии с последующей 15-минутной окклюзией обеих бедренных артерий, осуществляемой на 10-й минуте 120-минутной реперфузии

Fig. 1. Experimental protocol 1.

DIPerC (30') is a remote ischemic preconditioning performed at 10 minutes of 30-minute ischemia; DIPostC 10' (30') is a remote ischemic postconditioning performed at 10 minutes of 120-minute reperfusion; DIPerC + DIPostC 10' (30') is a combination of remote ischemic preconditioning and remote ischemic postconditioning performed by 15-minute occlusion of both femoral arteries performed at 10 minutes of 30-minute ischemia followed by 15-minute occlusion of both femoral arteries performed at 10 minutes of 120-minute reperfusion

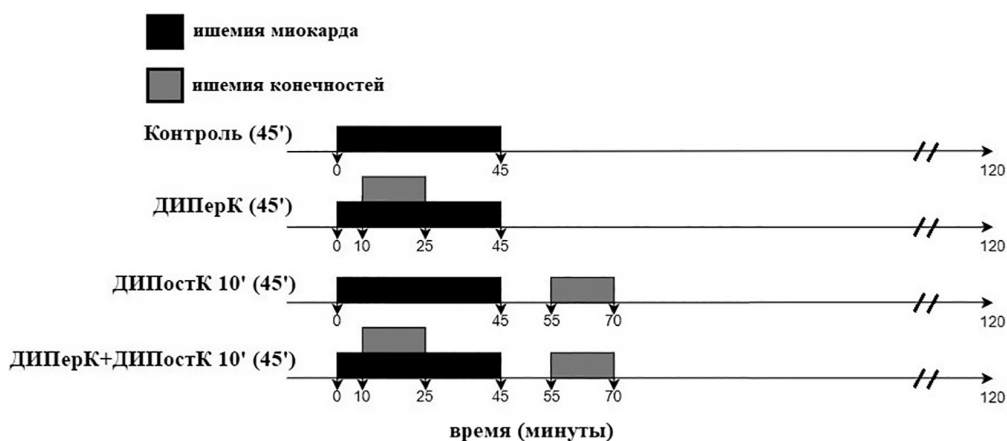


Рис. 2. Экспериментальный протокол 2.

ДИПерК (45') – дистантное ишемическое перекондиционирование, осуществляемое на 10-й минуте 45-минутной ишемии; ДИПостК 10' (45') – дистантное ишемическое посткондиционирование, осуществляемое на 10-й минуте 120-минутной реперфузии; ДИПерК + ДИПостК 10' (45') – комбинация ДИПерК + ДИПостК, осуществляемая путем 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий, осуществляемой на 10-й минуте 45-минутной ишемии с последующей 15-минутной окклюзией обеих бедренных артерий, осуществляемой на 10-й минуте 120-минутной реперфузии

Fig. 2. Experimental protocol 2.

DIPerC (45') is a remote ischemic preconditioning performed at 10 minutes of 45-minute ischemia; DIPostC 10' (45') is a remote ischemic postconditioning performed at 10 minutes of 120-minute reperfusion; DIPerC + DIPostC 10' (45') is a combination of remote ischemic preconditioning and remote ischemic postconditioning performed by 15-minute occlusion of both femoral arteries performed at 10 minutes of 45-minute ischemia followed by 15-minute occlusion of both femoral arteries performed at 10 minutes of 120-minute reperfusion

В опытных группах ДИПерК воспроизводили путем 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий, на 10-й минуте 30-минутной ишемии (группа ДИПерК (30'), $n = 10$) (см. рис. 1), либо на 10-й минуте 45-минутной ишемии (группа ДИПерК (45'), $n = 10$) (рис. 2).

В опытных группах ДИПостК воспроизводили путем 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий на 10-й минуте 120-минутной реперфузии после 30-минутной ишемии (группа ДИПостК 10' (30'), $n = 10$) (см. рис. 1) либо на 10-й минуте 120-минутной реперфузии после 45-минутной ишемии (группа ДИПостК 10' (45'), $n = 10$) (рис. 2).

В опытных группах комбинацию ДИПерК и ДИПостК воспроизводили путем 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий на 10-й минуте 30-минутной ишемии с последующей 15-минутной окклюзией обеих бедренных артерий на 10-й минуте 120-минутной реперфузии (группа ДИПерК + ДИПостК 10' (30'), $n = 8$) (см. рис. 1) либо путем 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий на 10-й минуте 45-минутной ишемии с последующей 15-минутной окклюзией обеих бедренных артерий на 10-й минуте 120-минутной реперфузии (группа ДИПерК + ДИПостК 10' (45'), $n = 8$) (рис. 2).

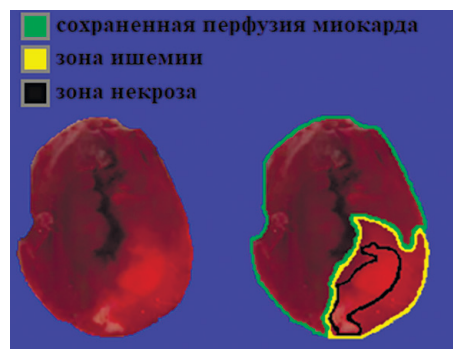
Во всех группах протокола использовали следующую модель ишемического/реперфузионного повреждения миокарда: 30-минутная окклюзия передней нисходящей ветви ЛКА с последующей 120-минутной реперфузией. ДИК воспроизводили путем 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий.

Во всех группах протокола использовали следующую модель ишемического/реперфузионного повреждения миокарда: 45-минутная окклюзия передней нисходящей ветви ЛКА с последующей 120-минутной реперфузией. ДИК воспроизводили путем 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий.

Зону риска выявляли с помощью 5%-го раствора синьки Эванса (Sigma, США), введенного в объеме 0,5 мл в левую общую яремную вену. Для идентификации зоны некроза в миокарде левого желудочка крыс использовали метод, основанный на определении активности дегидрогеназ путем 24-часовой инкубации срезов миокарда в 1%-м растворе 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида.

Рис. 3. Срез миокарда левого желудочка, окрашенного синькой Эванса и 2,3,5-трифенилтетразолом хлоридом, после ишемии/реперфузии миокарда. Зеленый цвет – миокард с сохраненной перфузией, желтый цвет – зона ишемии миокарда, черный цвет – зона некроза миокарда

Fig. 3. Section of the left ventricular myocardium stained with Evans blue and 2,3,5-triphenyltetrazole chloride after myocardial ischemia/reperfusion. Green color – myocardium with preserved perfusion, yellow color – myocardial ischemia zone, black color – myocardial necrosis zone



Непрокрашивание миокарда раствором синьки Эванса свидетельствует об отсутствии кровоснабжения данной области в период ишемии. Жизнеспособный миокард окрашивается в краснокирпичный цвет 2,3,5-трифенилтетразолием хлоридом (Sigma, США), тогда как некротизированный миокард остается бледно-желтым (рис. 3).

Зону риска и зону некроза определяли с помощью компьютерной планиметрии, нормализованной по весу каждого среза, причем степень некроза (т. е. размер инфаркта) выражали в процентах от зоны риска. Размеры зоны риска и зоны некроза определяли в программе AdobePhotoshop 13.

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 представляли в виде среднего арифметического \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Уровень $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимый.

Результаты и их обсуждение. Оклюзия ЛКА приводила к кратковременному снижению АД и подъему сегмента ST во II стандартном отведении ЭКГ. Приблизительно к 5-й минуте ишемии АД возвращалось к исходному уровню.

Не было различий в значениях среднего АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) между животными контрольной и опытных групп во время ишемии/реперфузии.

Не выявлено различий в размерах зоны риска миокарда между животными контрольной и опытных групп.

Размер очага некроза у животных, подвергшихся только воздействию 30-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии, в группе Контроль (30') составил 41 ± 2 % (рис. 4).

ДИПерК, применяемое на 10-й минуте 30-минутной ишемии миокарда, приводило к уменьшению зоны некротического поражения миокарда. Размер очага некроза в группе ДИПерК (30') составил $21,3 \pm 2$ % ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой) (рис. 4).

ДИПостК, применяемое на 10-й минуте 120-минутной реперфузии, также приводило к уменьшению очага некроза в миокарде. Размер очага некроза в группе ДИПостК 10' (30') составил $23,1 \pm 2$ % ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой) (рис. 4).

Комбинация ДИПерК + ДИПостК, применяемая на 10-й минуте 30-минутной ишемии и на 10-й минуте 120-минутной реперфузии миокарда, также приводила к уменьшению очага некроза в миокарде, однако не способствовала уменьшению размеров некроза по сравнению с применением каждого из этих кардиопротекторных алгоритмов в отдельности. Размер очага некроза в группе

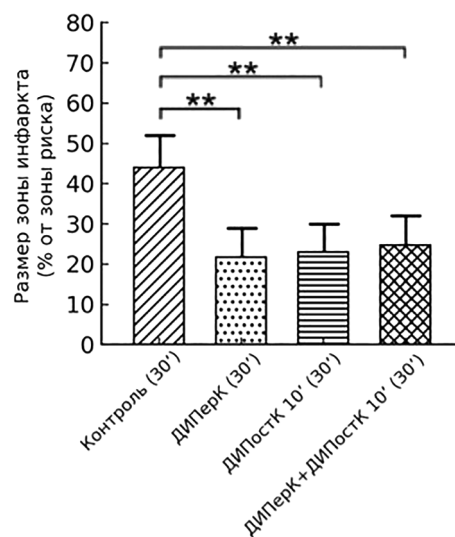


Рис. 4. Размер очага некроза в миокарде, вызванного 30-минутной ишемией и 120-минутной реперфузией.

** – различия между контрольной и опытными группами достоверны ($p < 0,01$)

Fig. 4. Size of the myocardial necrosis lesion caused by 30-minute ischemia and 120-minute reperfusion.

** – differences between the control and experimental groups are significant ($p < 0,01$)

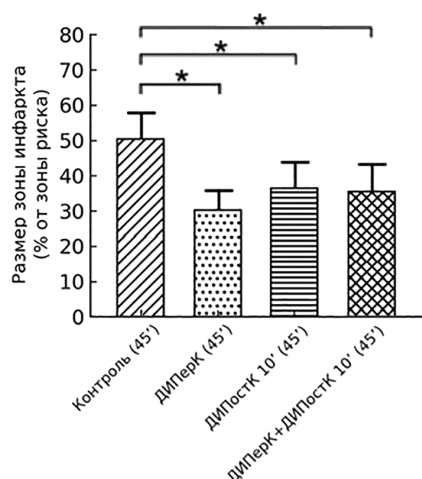


Рис. 5. Размер очага некроза в миокарде, вызванного 45-минутной ишемией и 120-минутной реперфузией.

* – различия между контрольной и опытными группами достоверны ($p < 0,05$)

Fig. 5. Size of the myocardial necrosis lesion caused by 45-minute ischemia and 120-minute reperfusion.

* – differences between the control and experimental groups are significant ($p < 0.05$)

ДИПерК + ДИПостК 10' (30') составил $26,9 \pm 2 \%$ ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой) (рис. 4).

Размер очага некроза у животных, подвергшихся воздействию только 45-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии, в группе Контроль (45') составил $50,7 \pm 3 \%$ (рис. 5).

ДИПерК, применяемое на 10-й минуте 45-минутной ишемии миокарда, приводило к уменьшению зоны некротического поражения миокарда. Размер очага некроза в группе ДИПерК (45') составил $29,7 \pm 2 \%$ ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой) (рис. 5).

ДИПостК, применяемое на 10-й минуте 120-минутной реперфузии, также приводило к уменьшению очага некроза в миокарде. Размер очага некроза в группе ДИПостК 10' (45') составил $35,7 \pm 3 \%$ ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой) (рис. 5).

Применение комбинации ДИПерК и ДИПостК на 10-й минуте 45-минутной ишемии и на 10-й минуте 120-минутной реперфузии миокарда также приводило к уменьшению очага некроза в миокарде, однако не уменьшало размеров некроза по сравнению с применением каждого из кардиопротекторных алгоритмов в отдельности. Размер очага некроза в группе ДИПерК + ДИПостК 10' (45') составил $35,1 \pm 3 \%$ ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой) (рис. 5).

Также не было достоверных различий между опытными группами животных, подвергшихся 30- и 45-минутной ишемии.

Таким образом, ДИК, применяемое как в период 30-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии, так и во время 45-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии, вызывало кардиопротекторный эффект.

При планировании настоящего исследования мы полагали, что комбинированное применение ДИПерК с ДИПостК 10' окажет более выраженный кардиопротекторный эффект, чем каждое из этих воздействий в отдельности. Данное предположение основывалось на результатах исследования Basalay с соавт. (2012), свидетельствующих о том, что механизмы кардиопротекции различных алгоритмов ДИК отличаются. В настоящем исследовании подобная комбинация не приводила к усилению кардиопротекторного эффекта.

Проведение дополнительных фундаментальных исследований по изучению всех указанных механизмов ДИК было обусловлено результатами, полученными Hausenloy с соавт. (опубликованы в журнале Lancet [15]). Приведенные авторами данные, полученные на большом количестве пациентов (около 5 тыс.), убедительно показали что ДИК, применяемое непосредственно до начала восстановления кровотока и в начале реперфузии, не оказывает существенного эффекта на отдаленный прогноз у пациентов с инфарктом миокарда (смертность в течение года наблюдения и госпитализация по поводу сердечной недостаточности). Исследование проводилось в ведущих центрах по лечению инфаркта, скорость доставки пациента в ангиографический кабинет была высокой, а длительность ишемии – относительно кратковременной.

В исследованиях Eitel с соавт. (2015) и Е. А. Кореновой (2021) было показано, что комбинированное применение дистантного ишемического перекондиционирования и локального ишемического посткондиционирования в первом случае и дистантного ишемического пер- и посткондиционирования во втором случае приводит к уменьшению размера зоны некроза миокарда у пациентов, перенесших ОИМ [16, 17].

В исследовании Е. А. Кореновой (2021) проведен анализ данных 142 пациентов, включенных в исследование на основании следующих критериев: впервые развившийся ОИМ с подъемом

сегмента ST со средней длительностью болевого синдрома 140–160 мин, однососудистое окклюзирующее поражение передней межжелудочковой ветви ЛКА.

Дистантное ишемическое пер- и посткондиционирование в исследовании включало 4 последовательных 5-минутных цикла компрессии/декомпрессии верхней конечности манжетой для неинвазивного измерения АД, проводимых во время ишемии и через 90 мин после реперфузии. Дополнительно пациенты опытной и контрольной групп получали стандартную медикаментозную терапию согласно клиническим протоколам лечения ОИМ с подъемом сегмента ST.

По результатам исследования Е. А. Кореновой (2021) было установлено уменьшение зоны некроза миокарда, микроваскулярной обструкции в раннем и отсроченном периодах при проведении комбинации ДИПерК с ДИПостК в сочетании с пЧКВ по сравнению с изолированным пЧКВ. Также было показано снижение частоты наступления таких неблагоприятных клинических исходов, как смерть от кардиальных причин, повторная госпитализация по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности и повторный инфаркт миокарда в течение 36 мес. после применения дистантного ишемического пре- и посткондиционирования в сочетании с первичным чрескожным коронарным вмешательством у лиц с ОИМ с подъемом сегмента ST.

Отсутствие потенцирования кардиопротекторного эффекта после комбинированного применения различных алгоритмов ДИК в нашем исследовании можно, предположительно, объяснить следующими факторами.

Применяемая в нашем исследовании модель 30-минутной ишемии у крыс вызывает такие же изменения в миокарде, что и ишемия продолжительностью 150–180 мин у людей, тогда как ишемия длительностью 45 мин у крыс соответствует примерно 230–270 мин ишемии у людей [18]. Таким образом, сопоставление времени ишемии в экспериментах с результатами клинических исследований показало, что ишемия длительностью 30 мин у крыс более соответствует длительности ишемии в клинических исследованиях.

Сравнивая результаты экспериментальных и клинических исследований ДИК, следует упомянуть важные отличия объектов исследования, а именно отличия гемодинамических показателей. Например, у крыс по сравнению с человеком значительно более высокие показатели ЧСС (300–450 уд/мин), АД (систолическое 110–140 мм рт. ст., диастолическое 80–100 мм рт. ст.) и др. Гемодинамические различия между крысами и человеком потенциально могут оказывать значительное влияние на рецептор-опосредованные механизмы кардиопротекции, включая эффективность ишемического кондиционирования. Это является одним из наиболее вероятных объяснений определенных ограничений использования модели ишемии/реперфузии миокарда у крыс.

Уменьшение длительности ишемии миокарда до 20 мин у крыс сопровождается уменьшением размера инфаркта в исследовании Kuzmin с соавт. (2000) [2]. В таких условиях выявление эффективности воздействий, направленных на ограничение размера инфаркта, является проблематичным.

Увеличение продолжительности ишемии до 45 мин и более, по-видимому, приводит к таким необратимым повреждениям миокарда, которые делают усиление кардиопротекторного эффекта с применением одного воздействия невозможным.

Таким образом, модель ОИМ миокарда у крыс имеет свои ограничения, связанные с быстрым наступлением необратимых изменений в миокарде при увеличении длительности ишемии, и использование ишемии длительностью 30 мин является более предпочтительным.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что дистантное ишемическое кондиционирование, применяемое во время ишемии различной длительности, приводит к уменьшению размеров очага некроза в миокарде.

Вместе с тем комбинированное применение этих воздействий не приводит к потенцированию кардиопротекторного эффекта по сравнению с каждым из этих воздействий, применяемых в отдельности.

Ишемия длительностью 30 мин является более предпочтительной для изучения новых кардиопротекторных воздействий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Минздрав: 60 % смертей за январь–март обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями // БЕЛТА. – URL: <https://belta.by/society/view/minzdrav-60-smertej-za-janvar-mart-obusloveny-serdechno-sosudistymi-zabolevanijami386749-2020> (дата обращения: 08.01.2025).
2. Effects of preconditioning on myocardial interstitial levels of ATP and its catabolites during regional ischemia and reperfusion in the rat / A. I. Kuzmin, A. V. Gourine, A. I. Molosh [et al.] // *Basic Research in Cardiology*. – 2000. – Vol. 95, N 2. – P. 127–136. <https://doi.org/10.1007/s003950050174>
3. Heusch, G. Myocardial ischemia/reperfusion: Translational pathophysiology of ischemic heart disease / G. Heusch // *Med.* – 2024. – Vol. 5, N 1. – P. 10–31. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2023.12.007>
4. Myocardial protection with mild hypothermia / R. Tissier, B. Ghaleh, M. V. Cohen [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2012. – Vol. 94, N 2. – P. 217–225. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr315>
5. Heusch, G. Vagal cardioprotection in reperfused acute myocardial infarction / G. Heusch // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2017. – Vol. 10, N 15. – P. 1521–1522. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.05.063>
6. Regional ischemic “preconditioning” protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion / K. Przyklenk, B. Bauer, M. Ovize [et al.] // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87, N 3. – P. 893–899. <https://doi.org/10.1161/01.cir.87.3.893>
7. Murry, C. E. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium / C. E. Murry, R. B. Jennings, K. A. Reimer // *Circulation*. – 1986. – Vol. 74, N 5. – P. 1124–1136. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.74.5.1124>
8. Impact of the timing of metoprolol administration during STEMI on infarct size and ventricular function / J. M. García-Ruiz, R. Fernández-Jiménez, A. García-Alvarez [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 67, N 18. – P. 2093–2104. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.050>
9. Giustino, G. Ischemia-reperfusion injury and ischemic post-conditioning in acute myocardial infarction: Lost in transition / G. Giustino, G. D. Dangas // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2017. – Vol. 90, N 7. – P. 1068–1069. <https://doi.org/10.1002/ccd.27436>
10. Remote ischemic post-conditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction: a randomized controlled trial / G. Crimi, S. Pica, C. Raineri [et al.] // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2013. – Vol. 6, N 10. – P. 1055–1063. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.05.011>
11. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms / M. Basalay, V. Barsukevich, S. Mastitskaya [et al.] // *Experimental Physiology*. – 2012. – Vol. 97, N 8. – P. 908–917. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.064923>
12. Remote ischemic conditioning / G. Heusch, H. E. Bøtker, K. Przyklenk [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – Vol. 65, N 2. – P. 177–195. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.10.031>
13. Remote ischemic preconditioning immediately before percutaneous coronary intervention does not impact myocardial necrosis, inflammatory response, and circulating endothelial progenitor cell counts: a single center randomized sham controlled trial / A. Prasad, M. Gössl, J. Hoyt [et al.] // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2013. – Vol. 81, N 6. – P. 930–936. <https://doi.org/10.1002/ccd.24443>
14. Remote ischemic preconditioning improves outcome at 6 years after elective percutaneous coronary intervention: the CRISP stent trial longterm follow-up / W. R. Davies, A. J. Brown, W. Watson [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Interventions*. – 2013. – Vol. 6, N 3. – P. 246–251. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000184>
15. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial / D. J. Hausenloy, R. K. Kharbanda, U. K. Møller [et al.] // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394, N 10207. – P. 1415–1424. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32039-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32039-2)
16. Cardioprotection by combined intrahospital remote ischaemic preconditioning and postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: the randomized LIPSIA CONDITIONING trial / I. Eitel, T. Stiermaier, K. P. Rommel [et al.] // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36, N 44. – P. 3049–3057. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv463>
17. Комбинированный протокол дистантного ишемического кондиционирования как метод кардиопротекции у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Е. А. Коренева, Т. Л. Денисевич, А. Г. Мрочек, В. И. Стельмашок // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. – 2021. – Т. 36, № 2. – С. 76–83.
18. Distinct cardioprotective mechanisms of immediate, early and delayed ischaemic postconditioning / V. Barsukevich, M. Basalay, J. Sanchez [et al.] // *Basic Research in Cardiology*. – 2015. – Vol. 110, N 1. – Art. 452. <https://doi.org/10.1007/s00395-014-0452-7>

References

1. Ministry of Health: 60% of deaths in January–March are due to cardiovascular diseases. *BELTA*. Available at: <https://belta.by/society/view/minzdrav-60-smertej-za-janvar-mart-obusloveny-serdechno-sosudistymi-zabolevanijami-386749-2020> (accessed 08.01.2025) (in Russian).
2. Kuzmin A. I., Gourine A. V., Molosh A. I., Lakomkin V. L., Vassort G. Effects of preconditioning on myocardial interstitial levels of ATP and its catabolites during regional ischemia and reperfusion in the rat. *Basic Research in Cardiology*, 2000, vol. 95, no. 2, pp. 127–136. <https://doi.org/10.1007/s003950050174>
3. Heusch G. Myocardial ischemia/reperfusion: Translational pathophysiology of ischemic heart disease. *Med*, 2024, vol. 5, no. 1, pp. 10–31. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2023.12.007>
4. Tissier R., Ghaleh B., Cohen M. V., Downey J. M., Berdeaux A. Myocardial protection with mild hypothermia. *Cardiovascular Research*, 2012, vol. 94, no. 2, pp. 217–225. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr315>
5. Heusch G. Vagal cardioprotection in reperfused acute myocardial infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2017, vol. 10, no. 15, pp. 1521–1522. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.05.063>
6. Przyklenk K., Bauer B., Ovize M., Kloner R. A., Whittaker P. Regional ischemic “preconditioning” protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*, 1993, vol. 87, no. 3, pp. 893–899. <https://doi.org/10.1161/01.cir.87.3.893>
7. Murry C. E., Jennings R. B., Reimer K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986, vol. 74, no. 5, pp. 1124–1136. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.74.5.1124>
8. García-Ruiz J. M., Fernández-Jiménez R., García-Alvarez A., Pizarro G., Galán-Arriola C., Fernández-Friera L. [et al.]. Impact of the timing of metoprolol administration during STEMI on infarct size and ventricular function. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016, vol. 67, no. 18, pp. 2093–2104. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.050>
9. Giustino G., Dangas G. D. Ischemia-reperfusion injury and ischemic post-conditioning in acute myocardial infarction: Lost in transition. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2017, vol. 90, no. 7, pp. 1068–1069. <https://doi.org/10.1002/ccd.27436>
10. Crimi G., Pica S., Raineri C., Bramucci E., De Ferrari G. M., Klersy C. [et al.]. Remote ischemic post-conditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2013, vol. 6, no. 10, pp. 1055–1063. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.05.011>
11. Basalay M., Barsukevich V., Mastitskaya S., Mrochek A., Pernow J., Sjöquist P.-O., Ackland G. L., Gourine A. V., Gourine A. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms. *Experimental Physiology*, 2012, vol. 97, no. 8, pp. 908–917. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.064923>
12. Heusch G., Bøtker H. E., Przyklenk K., Redington A., Yellon D. Remote ischemic conditioning. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015, vol. 65, no. 2, pp. 177–195. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.10.031>
13. Prasad A., Gössl M., Hoyt J., Lennon R. J., Polk L., Simari R., Holmes D. R., Rihal Ch. S., Lerman A. Remote ischemic preconditioning immediately before percutaneous coronary intervention does not impact myocardial necrosis, inflammatory response, and circulating endothelial progenitor cell counts: a single center randomized sham controlled trial. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2013, vol. 81, no. 6, pp. 930–936. <https://doi.org/10.1002/ccd.24443>
14. Davies W. R., Brown A. J., Watson W., McCormick L. M., West N. E. J., Dutka D. P., Hoole St. P. Remote ischemic preconditioning improves outcome at 6 years after elective percutaneous coronary intervention: the CRISP stent trial longterm follow-up. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2013, vol. 6, no. 3, pp. 246–251. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000184>
15. Hausenloy D. J., Kharbanda R. K., Møller U. K., Ramlall M., Aarøe J., Butler R. [et al.]. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2019, vol. 394, no. 10207, pp. 1415–1424. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32039-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32039-2)
16. Eitel I., Stiermaier T., Rommel K. P., Fuernau G., Sandri M., Mangner N. [et al.]. Cardioprotection by combined intrahospital remote ischaemic preconditioning and postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: the randomized LIPSIA CONDITIONING trial. *European Heart Journal*, 2015, vol. 36, no. 44, pp. 3049–3057. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv463>
17. Koreneva E. A., Denisevich T. L., Mrochek A. G., Stel'mashok V. I. Combined protocol of remote ischemic conditioning as a cardioprotection method in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Sibirskii zhurnal*

klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny [Siberian journal of clinical and experimental medicine], 2021, vol. 36, no. 2, pp. 76–83 (in Russian).

18. Barsukevich V., Basalay M., Sanchez J., Mrochek A., Whittle J., Ackland G. L., Gourine A. V., Gourine A. Distinct cardioprotective mechanisms of immediate, early and delayed ischaemic postconditioning. *Basic Research in Cardiology*, 2015, vol. 110, no. 1, art. 452. <https://doi.org/10.1007/s00395-014-0452-7>

Информация об авторах

Сеvрукевич Валерий Васильевич – аспирант. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: valersev@gmail.com

Висмонт Франтишек Иванович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: patfiz@bsmu.by

Мрочек Александр Геннадьевич – академик, д-р мед. наук, профессор.

Information about the authors

Valery V. Sevruekevitch – Postgraduate student. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: valersev@gmail.com

Frantisek I. Vismont – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: patfiz@bsmu.by

Alexander G. Mrochek – Academician, D. Sc. (Med.), Professor.