

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

УДК 616.127-005:616.153.915-092.4  
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-215-221>

Поступила в редакцию 26.03.2018  
Received 26.03.2018

**Ф. И. Висмонт, С. Н. Чепелев, А. Н. Глебов, А. Ф. Висмонт, П. Ф. Юшкевич**

*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*

## **КАРДИОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРFUЗИИ МИОКАРДА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИСЛИПИДЕМИЕЙ**

**Аннотация.** Поиск новых эффективных методов предотвращения или ослабления ишемического повреждения миокарда и механизмов их реализации является актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины и важным направлением исследований в физиологии.

Целью исследования было выявление воспроизводимости противоишемического и антиаритмического эффектов дистантного ишемического preconditionирования (ДИПК) миокарда у крыс с экспериментальной дислипидемией (ДЛЕ). Установлено, что ДИПК не эффективно в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с ДЛЕ. В то же время после воспроизведения ДИПК у крыс с ДЛЕ имеет место выраженный антиаритмический эффект, о чем свидетельствует снижение длительности ишемических нарушений сердечного ритма на 85 % ( $p < 0,05$ ). **Полученные данные дают основание говорить о необходимости дифференцированного подхода к назначению ДИПК пациентам с острым инфарктом миокарда.** Наличие такого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, как ДЛЕ, может служить критерием для исключения ДИПК в качестве способа уменьшения ишемических и реперфузионных повреждений миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда.

**Ключевые слова:** противоишемический эффект, антиаритмический эффект, дистантное ишемическое preconditionирование, дислипидемия, зона риска, зона некроза

**Для цитирования:** Кардиопротекторная эффективность дистантного ишемического preconditionирования при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с экспериментальной дислипидемией / Ф. И. Висмонт [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 215–221. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-215-221>

**F. I. Vismont, S. N. Chepelev, A. N. Glebov, A. F. Vismont, P. F. Jushkevich**

*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

## **CARDIOPROTECTIVE EFFICIENCY OF REMOTE ISCHEMIC PRECONDITIONING DURING ISCHEMIA-REPERFUSION IN RATS WITH EXPERIMENTAL DYSLIPIDEMIA**

**Abstract.** The search for new effective methods of preventing or reducing ischemic myocardial injury and its mechanisms of realization is an actual problem of modern experimental and clinical medicine.

The aim of the study was to determine the reproducibility of antiischemic and antiarrhythmic effects of the remote ischemic preconditioning myocardium of rats with dyslipidemia (DLE). It was found that remote ischemic preconditioning is not effective in terms of necrosis zone size limits in the left ventricle during ischemia-reperfusion in rats with DLE. At the same time, after the reproduction of remote ischemic preconditioning in rats with DLE, a pronounced antiarrhythmic effect takes place, as evidenced the decrease in the duration of ischemic heart rhythm disturbances by 85 % ( $p < 0.05$ ). The findings indicate the need for a differentiated approach to the appointment of remote ischemic preconditioning in patients with acute myocardial infarction. The existence of such a risk factor for cardiovascular diseases such as DLE can be a criterion for exclusion remote ischemic preconditioning as a way of reducing ischemic and reperfusion injury of the myocardium in patients with acute myocardial infarction.

**Keywords:** antiischemic effect, antiarrhythmic effect, remote ischemic preconditioning, dyslipidemia, risk zone, necrosis zone

**For citation:** Vismont F. I., Chepelev S. N., Glebov A. N., Vismont A. F., Jushkevich P. F. Cardioprotective efficiency of remote ischemic preconditioning during ischemia-reperfusion in rats with experimental dyslipidemia. *Vesti Natsyyanal'nai akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 215–221 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-215-221>

**Введение.** В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является важнейшей причиной смертности в развитых странах мира и в Республике Беларусь в частности [1]. Учитывая большую частоту инвалидизации и сложность реабилитации пациентов с инфарктом миокарда,

ИБС представляет собой не только значимую медицинскую, но и важную государственную проблему. В связи с этим поиск новых эффективных методов предотвращения или ослабления ишемического повреждения миокарда и механизмов их реализации остается актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины и важным направлением исследований в физиологии [2, 3]. В последние годы объектом повышенного интереса ведущих исследователей в области экспериментальной и клинической кардиологии являются кардиопротекторные (противоишемический и антиаритмический) эффекты дистантного ишемического preconditionирования (ДИПК), которое воспроизводилось ишемией конечностей, осуществляемой до острой ишемии миокарда [2, 4, 5].

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 относится и дислипидемия (ДЛЕ) [6].

Имеющиеся в современной литературе данные экспериментальных исследований о воспроизводимости кардиопротекторных эффектов локального ишемического preconditionирования у экспериментальных животных с гиперхолестеролемией (ГХЕ) весьма противоречивы. Так, результаты одних исследований указывают на отсутствие противоишемических эффектов локального ишемического preconditionирования [7, 8], согласно данным других исследований, напротив, у экспериментальных животных с ГХЕ присутствует выраженный инфарктомитирующий эффект указанного феномена [5, 9]. Причины такого расхождения результатов исследований до сих пор не выяснены. В то же время вопросы противоишемической и антиаритмической эффективности ДИПК при наличии такого сопутствующего фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, как ДЛЕ, которая не ограничивается только ГХЕ, до сих пор не стали предметом специального исследования.

Цель исследования – выявление воспроизводимости противоишемического и антиаритмического эффектов дистантного ишемического preconditionирования при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с дислипидемией.

**Материалы и методы исследования.** Исследование эффективности ДИПК выполнено на 3–4-месячных наркотизированных белых крысах-самцах массой 200–250 г. ДЛЕ вызывали однократным интрагастральным введением животным в течение 10 дней приготовленного на оливковом масле 10 %-ного раствора холестерина в дозе 10 мл/кг. В качестве контроля использовали крыс с аналогичными характеристиками, которым в течение 10 дней интрагастрально вводили 0,9 %-ный раствор NaCl (крысы без ДЛЕ). Для подтверждения наличия ДЛЕ выполняли биохимическое исследование сыворотки крови животных с помощью автоматического анализатора **Random Access A-25 (BioSystems S. A., Испания)**. При этом определяли содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ). Дальнейшее моделирование экспериментальных протоколов выполняли через 24 ч после последнего введения холестерина на оливковом масле (крысы с ДЛЕ) либо физиологического раствора (крысы без ДЛЕ). Для наркотизации животных использовали этаминал натрия в дозе 50 мг/кг внутривентрально 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 вдохов в минуту. Наличие проходимости дыхательных путей контролировали по давлению в трахее, нормальным значением которого на вдохе считалось 10–15 мм рт. ст. В ходе экспериментов непрерывно регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении и системное артериальное давление (АД). Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерной программы Spike 4. Для определения АД крысам канюлировали правую общую сонную артерию. Температуру тела измеряли в прямой кишке, используя электротермометр **Harvard (Великобритания)**, и поддерживали с помощью электрогрелки на уровне  $37,0 \pm 0,5$  °С.

Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности у крыс осуществляли путем окклюзии левой коронарной артерии (ЛКА) [10, 11]. Грудную клетку наркотизированного животного вскрывали в четвертом межреберном промежутке слева. В контрольной группе крыс с ДЛЕ после 15-минутной стабилизации гемодинамики выполняли 30-минутную окклюзию ЛКА путем механического ее пережатия при помощи фишки (контроль,  $n = 14$ ). 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. Животных опытных групп с ДЛЕ (ДИПК,  $n = 14$ ) дополнительно подвергали воздействию 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий за 20 мин до 30-минутной острой ишемии миокарда. Через 24 ч после последнего введения 0,9 %-ного раствора NaCl аналогичные протоколы экспериментов выполняли на крысах без ДЛЕ (контроль,  $n = 7$ ; ДИПК,  $n = 7$ ).

Изучали следующие показатели гемодинамики: среднее АД ( $AD_{cp}$ ), частоту сердечных сокращений (ЧСС), двойное произведение (ДП).  $AD_{cp}$  рассчитывали как АД диастолическое + 1/3 (АД систолическое – АД диастолическое), ДП – как ЧСС·АД систолическое/100. Показатели гемодинамики регистрировали непрерывно в течение эксперимента и оценивали в конце 15-минутной стабилизации гемодинамики после вскрытия грудной клетки, в начале 30-минутной окклюзии ЛКА, 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 ЛКА. Зону, не окрашенную в синий цвет, определяли как зону риска. Затем сердце извлекали и отделяли правый желудочек. После замораживания в морозильной камере ( $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин) левый желудочек разрезали на 6 поперечных срезов. Срезы взвешивали на торсионных весах, затем сканировали при помощи сканера HP с обеих сторон. После этого для идентификации зоны некроза срезы помещали в 1 %-ный раствор трифенилтетразолия хлорида на 15 мин при температуре  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Жизнеспособный миокард (клетки, сохранившие дегидрогеназную активность) окрашивался в кирпично-красный цвет, а некротизированная ткань была белесой. 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. Полученные в исследовании результаты заносили в электронную таблицу Excel 7.0 и обрабатывали с помощью стандартного пакета статистических программ Statistica 8. Статистическую значимость различий данных оценивали при помощи ANOVA и теста множественных сравнений Данна. Результаты представлены в виде среднего  $\pm$  стандартной ошибки среднего. Значения  $p < 0,05$  рассматривались как достоверные.

Для оценки антиаритмического эффекта ДИПК подсчитывали общую 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, а кроме того, выявляли наличие реперфузионных нарушений сердечного ритма. На основе полученных данных рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (25-й; 75-й процентиля). При сравнении групп использовали критерий Крускала–Уоллиса и тест множественных сравнений Данна.

Критериями исключения животных из опытов являлись ЧСС до начала эксперимента менее 300 уд/мин и  $AD_{cp}$  ниже 60 мм рт. ст.

**Результаты и их обсуждение.** Выживаемость крыс с ДЛЕ после острой коронарной окклюзии составила 56,8 % (16 крыс из 37 погибли во время острой ишемии миокарда). Причем показатель выживаемости в контрольной группе составил 63,6 %, в группе ДИПК – 50,0 %. Таким образом, из каждой экспериментальной группы крыс с ДЛЕ (Контроль<sub>Ф,р</sub>, Контроль<sub>ДЛЕ</sub>, ДИПК<sub>Ф,р</sub>, ДИПК<sub>ДЛЕ</sub>) для последующего анализа данных было отобрано по 7 животных.

У крыс с ДЛЕ содержание ОХ в сыворотке крови составило  $5,86 \pm 0,38$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ), ТГ –  $1,54 \pm 0,12$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ). У крыс без ДЛЕ (Контроль, физраствор) содержание ОХ составило  $2,62 \pm 0,09$  ммоль/л, ТГ –  $0,62 \pm 0,06$  ммоль/л. Таким образом, у крыс с ДЛЕ имело место статистически значимое повышение содержания в сыворотке крови ОХ в 2,2 раза и ТГ в 2,5 раза по сравнению с их содержанием у крыс без ДЛЕ ( $p < 0,01$ ). Следовательно, результаты биохимического исследования сыворотки крови свидетельствовали о наличии ДЛЕ у крыс, которым в течение 10 дней интрагастрально вводили 10 %-ный раствор холестерина на оливковом масле.

Изменения показателей гемодинамики на протяжении эксперимента (после вскрытия грудной клетки, в начале 30-минутной ишемии миокарда, в начале реперфузии и далее каждые 30 мин в течение реперфузии) у крыс с ДЛЕ и крыс без ДЛЕ представлены в табл. 1. На протяжении всего эксперимента статистически значимых отличий между анализируемыми группами крыс с ДЛЕ по показателю ЧСС не выявлено ( $p > 0,05$ ), а величина ДП в группах крыс с ДЛЕ и крыс без ДЛЕ статистически значимо не отличалась ( $p > 0,05$ ) от своих исходных значений.

**Изменение показателей гемодинамики на протяжении эксперимента у крыс с дислипидемией**  
**Changes in hemodynamics during the experiment in rats with dyslipidemia**

Показатели в разные сроки эксперимента		Контроль		ДИПК	
		Крысы с ДЛЕ (n = 7)	Крысы без ДЛЕ (n = 7)	Крысы с ДЛЕ (n = 7)	Крысы без ДЛЕ (n = 7)
До начала ОИМ	АД <sub>ср</sub>	76 ± 5	86 ± 5	82 ± 7	71 ± 3
	ЧСС	424 ± 16	417 ± 9	463 ± 14	397 ± 7
Начало ОИМ	АД <sub>ср</sub>	73 ± 3	77 ± 8	68 ± 4	74 ± 6
	ЧСС	425 ± 12	439 ± 6	468 ± 12	405 ± 15
Начало реперфузии	АД <sub>ср</sub>	78 ± 5	74 ± 2	84 ± 5	74 ± 4
	ЧСС	446 ± 25	413 ± 16	481 ± 13	420 ± 18
30' реперфузии	АД <sub>ср</sub>	83 ± 7	74 ± 4	87 ± 7	78 ± 5
	ЧСС	466 ± 20	411 ± 12	462 ± 8	410 ± 19
60' реперфузии	АД <sub>ср</sub>	77 ± 8	73 ± 4	84 ± 7	82 ± 5
	ЧСС	433 ± 13	413 ± 15	457 ± 7	414 ± 17
90' реперфузии	АД <sub>ср</sub>	71 ± 6	78 ± 3	70 ± 4	75 ± 6
	ЧСС	432 ± 13	433 ± 14	441 ± 11	411 ± 17
120' реперфузии	АД <sub>ср</sub>	70 ± 5	82 ± 5	65 ± 4	73 ± 4
	ЧСС	434 ± 10	436 ± 20	436 ± 11	417 ± 14

Длительность нарушений ритма сердца во время 30-минутной ишемии миокарда у крыс с ДЛЕ и крыс без ДЛЕ представлена на рис. 1. У крыс с ДЛЕ во время 30-минутной ишемии миокарда наблюдались нарушения сердечного ритма: в контрольной группе животных с ДЛЕ продолжительностью 316 (137; 563) с, в группе крыс с ДЛЕ, которым осуществляли ДИПК 48 (31; 80) с ( $p < 0,05$ ). У крыс без ДЛЕ длительность аритмии во время острой ишемии миокарда в группе контроль составила 198 (14; 239) с, в группе с ДИПК – 30 (3; 133) с ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). При этом у 5 из 7 крыс (контроль ДЛЕ) отмечалась ФЖ, а у 6 из 7 – ПЖТ. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма имели место у 6 крыс этой контрольной группы.

В группе животных с ДЛЕ, которым осуществляли ДИПК (ДИПК<sub>ДЛЕ</sub>), также имело место

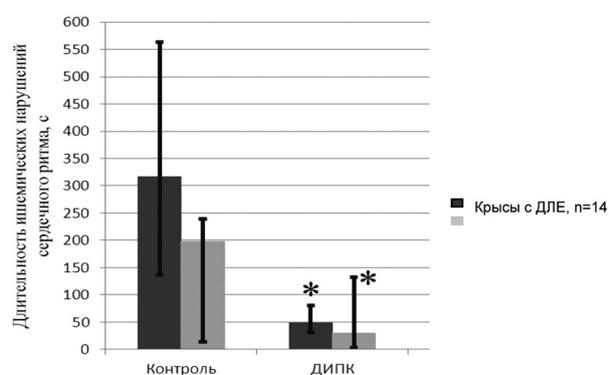


Рис. 1. Длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной ишемии миокарда у крыс с дислипидемией. \* – различия статистически значимы при  $p < 0,05$

Fig. 1. Duration of heart rhythm disturbances during 30-minute myocardial ischemia in rats with dyslipidemia. \* – the differences are statistically significant at  $p < 0.05$

статистически значимое снижение длительности аритмий во время 30-минутной ишемии миокарда по сравнению с группой Контроль<sub>ДЛЕ</sub>. Кроме того, в группе ДИПК<sub>ДЛЕ</sub> во время острой ишемии миокарда отмечалась статистически незначимая тенденция к снижению частоты возникновения ФЖ и ПЖТ, а также незначимое снижение частоты возникновения реперфузионных нарушений сердечного ритма по сравнению с группой Контроль<sub>ДЛЕ</sub>. У крыс без ДЛЕ в группе ДИПК длительность ишемических нарушений сердечного ритма оказалась статистически значимо меньше по сравнению с животными группы Контроль. Таким образом, у крыс с ДЛЕ и у крыс без ДЛЕ имеет место выраженный антиаритмический эффект ДИПК.

Статистически значимых различий между группами крыс с ДЛЕ и крыс без ДЛЕ по показателю размеров зоны некроза (в % от зоны риска) в миокарде левого желудочка не выявлено (рис. 2).

Размер зоны некроза (в % от зоны риска) в миокарде левого желудочка в группе Контроль<sub>ДЛЕ</sub> составил  $38 \pm 4\%$ , в группе ДИПК<sub>ДЛЕ</sub> –  $46 \pm 3\%$ . У крыс без ДЛЕ в группе Контроль выявлена зона некроза размером  $46 \pm 4\%$ , в группе ДИПК –  $19 \pm 1\%$  ( $p < 0,01$ ).

Следовательно, есть основания заключить, что ДИПК не оказывает противоишемического эффекта у крыс с ДЛЕ. У крыс без ДЛЕ в группах ДИПК, напротив, отмечается статистически значимое снижение размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка по сравнению с животными группы Контроль. Это свидетельствует о том, что у крыс без ДЛЕ имеет место выраженный противоишемический эффект ДИПК.

Согласно современным представлениям размер очага некроза в миокарде зависит от множества факторов, в частности от длительности ишемии миокарда, размера зоны риска, температуры тела, состояния сосудистого русла, наличия сопутствующих заболеваний и нарушений обмена веществ, в том числе липидного обмена. В исследовании длительность ишемии миокарда и температура тела животных имели одинаковые значения во всех экспериментальных группах. Учитывая наличие тенденции к снижению размеров зоны риска в миокарде левого желудочка во всех группах крыс с ДЛЕ по сравнению с крысами без ДЛЕ, можно предполагать, что меньшие размеры зоны риска у крыс с ДЛЕ способствовали формированию более низких значений размеров зоны некроза миокарда. Проведен дополнительный расчет размеров зоны некроза миокарда в % от массы левого желудочка (рис. 3).

Установлено, что средняя зона некроза в контрольной группе крыс с ДЛЕ составила  $11,4 \pm 0,6\%$  (у крыс без ДЛЕ –  $18,5 \pm 0,8\%$ ). В группе крыс с ДЛЕ, в которой воспроизводилось ДИПК, размер зоны некроза составил  $12,8 \pm 0,7\%$  (у крыс без ДЛЕ –  $9,1 \pm 0,4\%$ ,  $p < 0,01$ ). Таким образом, в группах крыс с ДЛЕ, в которых воспроизводилось ДИПК, размеры зоны некроза также были сопоставимы с таковыми в контрольной группе. Следовательно, есть основания полагать, что размеры зоны риска в миокарде левого желудочка не оказывали существенного влияния на воспроизводимость противоишемического эффекта ДИПК у крыс с ДЛЕ.

Учитывая непродолжительный период (10 дней) моделирования ДЛЕ, маловероятно, что в стенке кровеносных сосудов крыс с ДЛЕ произошли значимые морфологические изменения, связанные с ГХЕ. Кроме того, согласно литературным данным потребление крысами богатой холестерином пищи в течение длительного времени не приводит к развитию атеросклеротического изменения в сосудах [12].

Многочисленные экспериментальные исследования посвящены выявлению возмож-

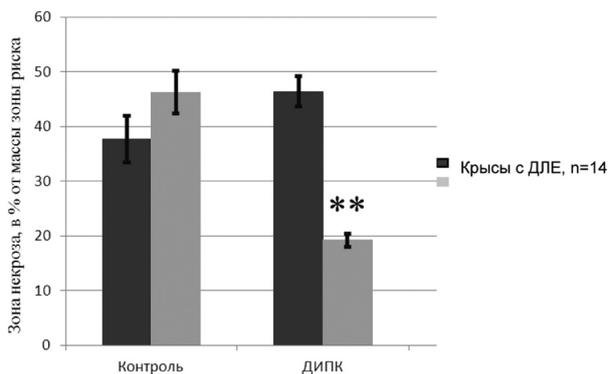


Рис. 2. Размеры зоны некроза (в % от зоны риска) в миокарде левого желудочка у крыс с дислипидемией. \*\* – различия статистически значимы при  $p < 0,01$

Fig. 2. Size of the necrosis zone (in % of the risk zone) in left ventricular myocardium in rats with dyslipidemia. \*\* – the differences are statistically significant at  $p < 0.01$

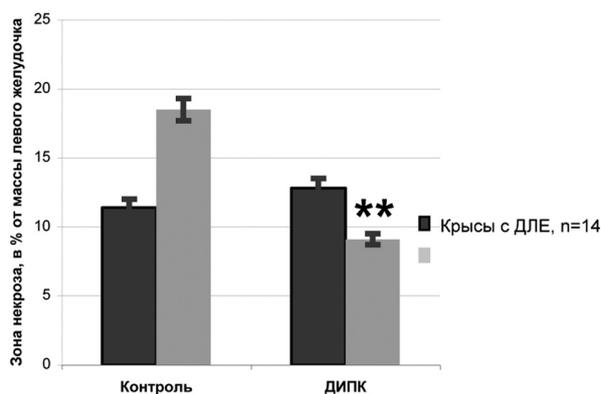


Рис. 3. Размеры зоны некроза (в % от массы левого желудочка) в миокарде левого желудочка крыс с дислипидемией. \*\* – различия статистически значимы при  $p < 0,01$

Fig. 3. Sizes of the necrosis zone (in % of the left ventricle mass) in the myocardium of the left ventricle of rats with dyslipidemia. \*\* – the differences are statistically significant at  $p < 0.01$

ных причин отсутствия противоишемического эффекта феномена локального ишемического прекодиционирования у экспериментальных животных с ГХЕ [8, 12–14]. Известно, что при наличии ГХЕ у экспериментальных животных отсутствие противоишемического эффекта феноменов локального ишемического пре- и посткодиционирования может быть связано с нарушением синтеза монооксида азота (NO), который также имеет важное значение в реализации кардиопротекторных эффектов указанных феноменов [12, 15]. В частности, при ГХЕ нарастающая митохондриальная дисфункция приводит к повышению оксидации тетрагидробиоптерина (ТГБП), что сопровождается снижением его содержания в клетке. Потеря ТГБП как молекулы-кофактора эндотелиальной NO-синтазы приводит к значительному снижению активности данного фермента.

Таким образом, принимая во внимание общность механизмов реализации кардиопротекторных эффектов локального и дистантного ишемического прекодиционирования, есть основания полагать, что нарушения синтеза NO могут являться возможной причиной отсутствия противоишемического эффекта ДИПК у крыс с экспериментальной моделью ДЛЕ.

### Выводы

1. Дистантное ишемическое прекодиционирование не эффективно в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с ДЛЕ.

2. Дистантное ишемическое прекодиционирование эффективно в плане снижения длительности нарушений сердечного ритма во время острой ишемии-реперфузии миокарда у крыс с ДЛЕ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список использованных источников

1. Сердечно-сосудистые заболевания в Республике Беларусь: анализ ситуации и стратегии контроля / А. Г. Мрочек [и др.]. – Минск : Беларус. навука, 2011. – 341 с.
2. Шляхто, Е. В. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткодиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии / Е. В. Шляхто, Е. М. Нифонтов, М. М. Галагудза // Креатив. кардиология. – 2007. – № 1–2. – С. 75–101.
3. Cokkinos, D. V. Myocardial protection in man – from research concept to clinical practice / D. V. Cokkinos, C. Pantos // Heart Failure Rev. – 2007. – Vol. 12, N 3–4. – P. 345–362. DOI: 10.1007/s10741-007-9030-5
4. Любимов, А. В. Ишемия, реперфузия и прекодиционирование: традиционные и новые подходы в лечении инфаркта миокарда / А. В. Любимов, П. Д. Шабанов // Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. – 2016. – Т. 14, № 3. – С. 3–11.
5. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms / M. Basalai [et al.] // Experimental Physiology. – 2012. – Vol. 97, N 8. – P. 908–917. DOI: 10.1113/expphysiol.2012.064923
6. Липовецкий, Б. М. Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга / Б. М. Липовецкий. – СПб. : Эко-Вектор, 2012. – 79 с.
7. Cholesterol diet leads to attenuation of ischemic preconditioning-induced cardiac protection: the role of connexin 43 / A. Görbe [et al.] // Amer. J. of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2011. – Vol. 300, N 5. – P. H1907–H1913. DOI: 10.1152/ajpheart.01242.2010
8. The loss of pacing-induced preconditioning in atherosclerotic rabbits: role of hypercholesterolemia / Z. Szilvassy [et al.] // J. of Molecular and Cellular Cardiology. – 1995. – Vol. 27, N 12. – P. 2559–2569. DOI: 10.1006/jmcc.1995.0043
9. Preconditioning limits myocardial infarct size in hypercholesterolemic rabbits / D. T. Kremastinos [et al.] // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 150, N 1. – P. 81–89. DOI: 10.1016/s0021-9150(99)00389-5
10. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки / А. А. Карпов [и др.] // Биомедицина. – 2014. – Т. 1, № 3. – С. 32–48.
11. Coronary artery ligation in anesthetized rats as a method for the production of experimental dysrhythmias and for the determination of infarct size / C. Clark [et al.] // J. of Pharmacological Methods. – 1980. – Vol. 3, N 4. – P. 357–368. DOI: 10.1016/0160-5402(80)90077-7
12. Ischemic preconditioning and infarct mass: the effect of hypercholesterolemia and endothelial dysfunction / O. Jung [et al.] // Clinical and Experimental Hypertension. – 2000. – Vol. 22, N 2. – P. 165–179. DOI: 10.1081/ceh-100100070
13. Hypercholesterolemia abrogates the cardioprotection of ischemic postconditioning in isolated rat heart: roles of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  and the mitochondrial permeability transition pore / N. Wu [et al.] // Cell Biochemistry and Biophysics. – 2014. – Vol. 69, N 1. – P. 123–130. DOI: 10.1007/s12013-013-9778-2
14. Ferdinandy, P. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning and postconditioning / P. Ferdinandy, R. Schulz, G. Baxter // Pharmacological Rev. – 2007. – Vol. 59, N 4. – P. 418–458. DOI: 10.1124/pr.107.06002
15. Самойлов, М. О. Сигнальные молекулярные и гормональные механизмы формирования протективных эффектов гипоксического прекодиционирования / М. О. Самойлов, Е. А. Рыбникова, А. В. Чурилова // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2012. – № 3. – С. 3–10.

## References

1. Mroczek A. G., Grakovich A. A., Kozlov I. D., Gorbachev V. V. *Cardiovascular diseases in the Republic of Belarus: the analysis of the situation and control strategy*. Minsk, Belaruskaya navuka Publ., 2011. 341 p. (in Russian).
2. Shlyakhto E. V., Nifontov E. M., Galagudza M. M. Limitation of ischemic and reperfusion injury of the myocardium using pre- and postconditioning: molecular mechanisms and targets for pharmacotherapy. *Kreativnaya kardiologiya* [Creative Cardiology], 2007, no. 1–2, pp. 75–101 (in Russian).
3. Cokkinos D. V., Pantos C. Myocardial protection in man – from research concept to clinical practice. *Heart Failure Reviews*, 2007, vol. 12, no. 3–4, pp. 345–362. DOI: 10.1007/s10741-007-9030-5
4. Lyubimov A. V., Shabanov P. D. Ischemia, reperfusion and preconditioning: traditional and new approaches in the treatment of myocardial infarction. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii* [Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy], 2016, vol. 14, no. 3, pp. 3–11 (in Russian).
5. Basalay M., Barsukevich V., Mastitskaya S., Mroczek 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. DOI: 10.1113/expphysiol.2012.064923
6. Lipovetskii B. M. *Dyslipidemia, atherosclerosis and their association with coronary heart disease and the brain*. St. Petersburg, Eko-Vektor Publ., 2012. 79 p. (in Russian).
7. Görbe A., Varga Z. V., Kupai K., Bencsik P., Kocsis G. F., Csont T., Boengler K., Schulz R., Ferdinandy P. Cholesterol diet leads to attenuation of ischemic preconditioning-induced cardiac protection: the role of connexin 43. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 2011, vol. 300, no. 5, pp. H1907–H1913. DOI: 10.1152/ajpheart.01242.2010
8. Szilvassy Z., Ferdinandy P., Szilvassy J., Nagy I., Karcsu S., Lonovics J., Dux L., Koltai M. The loss of pacing-induced preconditioning in atherosclerotic rabbits: role of hypercholesterolemia. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 1995, vol. 27, no. 12, pp. 2559–2569. DOI: 10.1006/jmcc.1995.0043
9. Kremastinos D. T., Bofilis E., Karavolias G. K., Papalois A., Kaklamanis L., Iliodromitis E. K. Preconditioning limits myocardial infarct size in hypercholesterolemic rabbit. *Atherosclerosis*, 2000, vol. 150, no. 1, pp. 81–89. DOI: 10.1016/s0021-9150(99)00389-5
10. Karpov A. A., Ivkin D. Yu., Dracheva A. V., Pitukhina N. N., Uspenskaya Yu. K., Vaulina D. D., Uskov I. S., Eivazova Sh. D., Minasyan S. M., Vlasov T. D., Buryakina A. V., Galagudza M. M. Modeling of postinfarction heart failure by occlusion of the left coronary artery in rats: technique and methods of morphofunctional evaluation. *Biomeditsina* [Biomedicine], 2014, vol. 1, no. 3, pp. 32–48 (in Russian).
11. Clark C., Foreman M. I., Kane K. A., McDonald F. M., Parratt J. R. Coronary artery ligation in anesthetized rats as a method for the production of experimental dysrhythmias and for the determination of infarct size. *Journal of Pharmacological Methods*, 1980, vol. 3, no. 4, pp. 357–368. DOI: 10.1016/0160-5402(80)90077-7
12. Jung O., Jung W., Malinski T., Wiemer G., Schoelkens B. A., Linz W. Ischemic preconditioning and infarct mass: the effect of hypercholesterolemia and endothelial dysfunction. *Clinical and Experimental Hypertension*, 2000, vol. 22, no. 2, pp. 165–179. DOI: 10.1081/ceh-100100070
13. Wu N., Zhang X., Guan Y., Shu W., Jia P., Jia D. Hypercholesterolemia abrogates the cardioprotection of ischemic postconditioning in isolated rat heart: roles of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  and the mitochondrial permeability transition pore. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2014, vol. 69, no. 1, pp. 123–130. DOI: 10.1007/s12013-013-9778-2
14. Ferdinandy P., Schulz R., Baxter G. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning and postconditioning. *Pharmacological Reviews*, 2007, vol. 59, no. 4, pp. 418–458. DOI: 10.1124/pr.107.06002
15. Samoilov M. O., Rybnikova E. A., Churilova A. V. Signal molecular and hormonal mechanisms of the protective effect of hypoxic preconditioning. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* [Pathological Physiology and Experimental Therapy], 2012, no. 3, pp. 3–10 (in Russian).

## Информация об авторах

*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.

*Чепелев Сергей Николаевич* – ассистент. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: drserge1991@gmail.com.

*Глебов Андрей Николаевич* – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: hlebauan@bsmu.by.

*Висмонт Арвид Франтишкович* – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: patfiz@bsmu.by.

*Юшкевич Павел Францевич* – канд. мед. наук, ассистент. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: patfiz@bsmu.by.

## Information about the authors

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

*Sergey N. Chepelev* – Assistant. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: drserge1991@gmail.com.

*Andrey N. Glebov* – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: hlebauan@bsmu.by.

*Arvid F. Vismont* – Ph. D. (Med.), Senior researcher. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: patfiz@bsmu.by.

*Pavel F. Jushkevich* – Ph. D. (Med.), Assistant. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: patfiz@bsmu.by.