

Барсукевич В. Ч., Басалай М. В., Булгак А. Г., Мрочек А. Г.

РОЛЬ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ С-ВОЛОКОН В РАЗВИТИИ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
г. Минск, Республика Беларусь

Barsukevich V. Ch., Basalay M. V., Bulgak A. G., Mrochek A. G.

THE ROLE OF SENSITIVE C-FIBERS IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF REMOTE ISCHAEMIC PRECONDITIONING

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить роль чувствительных С-волокон в механизмах развития противоишемического эффекта дистантного ишемического preconditionирования (ДИПК) при ишемии и реперфузии миокарда.

Материалы и методы: эксперименты проведены на 80 наркотизированных нелинейных крысах-самцах (массой 250-350гр), разделенных на два экспериментальных протокола. Протокол 1. Было набрано 30 новорожденных крысят, которые были разделены на контрольные и опытные группы. В опытных группах животным с целью дегенерации чувствительных С-волокон в неонатальном периоде вводили капсаицин (n=15). По достижении массы 250 гр, животные подвергались 30-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии миокарда (группы Контроль-ОИМ, n=7, Капсаицин-ОИМ, n=6) или двухсторонней 15-минутной окклюзии бедренных артерий, предшествующей ишемии и реперфузии миокарда (Контроль-ДИПК, n=8, Капсаицин-ДИПК, n=9). Протокол 2. Крысы первой группы подвергались 30-минутной ишемии миокарда с последующей 120-минутной реперфузией (группа Контроль, n=10). Животным второй и третьей групп за 25 минут до начала ишемии (группа ДИПК, n=10) и на 25-й минуте ишемии (группа ДИПК25', n=10) выполнялась двухсторонняя 15-минутная окклю-

SUMMARY

Study objective: to evaluate the role of C-fibers in the development of cardioprotective effect of remote ischaemic preconditioning (RPr) during myocardial ischaemia and reperfusion.

Materials and methods: experiments have been conducted on 80 anaesthetized Wistar male rats (250-350g weight), divided into two experimental protocols. Protocol 1. The protocol included 30 neonatal rats, which were divided into two groups. In the first group (n=15), capsaicin was injected to animals in neonatal period in order to degenerate sensitive C-fibers. When achieved 250g, the rats were subjected to 30 min myocardial ischaemia and 120 min reperfusion (Control-AMI, n=7, Capsaicin-AMI, n=6) or 15-min both femoral arteries occlusion 25 min before coronary artery occlusion (Control-RPr, n=8; Capsaicin-RPr, n=9). Protocol 2. The first group of animals (Control) was subjected to 30-min myocardial ischaemia with following 120-min reperfusion only. In the second and third animal group 15-min bilateral femoral arteries occlusion was performed 25 min before the onset (RPr group) or 25 min after the onset (RPr25' group) of ischaemia. The animals of the fourth and fifth groups capsaicin was injected subcutaneously 25 min before the onset and on the 25 min after the onset of ischaemia (Capsaicin and Capsaicin25' groups).

Results: Protocol 1. Infarct size was comparable

зия бедренных артерий. Животным четвертой и пятой групп осуществляли подкожное введение капсаицина за 25 минут до начала ишемии и на 25-й минуте ишемии (группы Капсаицин, n=10 и Капсаицин25', n=10).

Результаты: Протокол 1. В группах животных, которым выполнялась 30-минутная ишемия, сопровождающаяся 120-минутной реперфузией, размеры некроза миокарда были сопоставимы и составили 45±4% и 43±1% (группы Контроль-ОИМ и Капсаицин-ОИМ соответственно). В группе Капсаицин-ДИПК не наблюдалось уменьшения размера некроза по сравнению с группой Капсаицин-ОИМ (p>0,05). Протокол 2. Размер некроза в контрольной группе составил 42±1%. Отмечалось значимое уменьшение размера зоны некроза в группах, в которых окклюзия бедренных артерий выполнялась за 25 минут до начала острой ишемии и начиная с 25 минуты ишемии, а также у животных, которым за 25 минут до начала коронарной окклюзии вводился капсаицин по сравнению с контрольной группой (19±1%, 18±2% и 25±1%, соответственно, p<0,001). При введении капсаицина на 25-й минуте ишемии противоишемический эффект отсутствовал, размер некроза составил 42±4% (p>0,05 в сравнении с группой Контроль).

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о том, что чувствительные С-волокна участвуют в развитии противоишемического эффекта ДИПК, осуществляемого до начала острой ишемии миокарда, однако, не играют роли ключевого звена в развитии кардиопротекторного эффекта ДИПК, воспроизводимого с 25-й минуты ишемии по 10-ю минуту реперфузии.

Ключевые слова: дистантное ишемическое preconditionирование, ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда, капсаицин, С-волокна.

in Control-AMI and Capsaicin-AMI groups (45±4% and 43±1%) respectively. No infarct size reduction was observed in Capsaicin-RPr group compared to Capsaicin-AMI group (p>0,05). Protocol 2. Significant reduction in infarct size was observed in groups, where femoral arteries occlusion was performed 25 min before the onset and on the 25th min after the onset of ischaemia, as well as in those, where capsaicin was injected before myocardial ischaemia, comparing to control group (p<0,001). There was no infarct-size reduction if capsaicin was injected on the 25th min of ischaemia (p>0,05 vs. Control).

Conclusions: the results suggest that activation of C-fiber afferents by topical application of capsaicin to the peripheral tissue prior to myocardial ischaemia/reperfusion limits myocardial injury, mimicking the effect of remote preconditioning, but it doesn't play a key role in the development of RPr applied 25 min after the onset of ischaemia.

Keywords: remote ischaemic preconditioning, ischaemia and reperfusion injury of myocardium, coronary artery occlusion, capsaicin.

Контактная информация:

Барсукевич Вероника Чеславовна	аспирант РНПЦ «Кардиология», тел. +375(29)6333036
Басалай Марина Васильевна	аспирант РНПЦ «Кардиология», тел. +375(29)5266937
Булгак Александр Григорьевич	заместитель директора РНПЦ «Кардиология», д. м. н., профессор. тел. 8017-207-37-62
Мрочек Александр Геннадьевич	директор РНПЦ «Кардиология», д. м. н., профессор, академик НАН Беларуси, тел. 8017-207-37-62

Ответственный за контакты с редакцией:

Барсукевич Вероника Чеславовна	220000, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110, тел.: +375(29)6333036, E-mail: barsukevich.v@rambler.ru
--------------------------------	---

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца по-прежнему занимает лидирующее место среди причин смертности населения большинства экономически развитых стран мира, в том числе и в странах СНГ. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования последних лет существенно расширили представления о патогенезе ИБС. В клиническую терминологию прочно вошли такие новые феномены как оглушенный, гибернирующий миокард, а также феномен ишемического preconditionирования. Preconditionирование миокарда – один из наиболее эффективных механизмов эндогенной кардиопротекции. Под ишемическим preconditionированием понимают повышение устойчивости миокарда к продолжительной ишемии, возникающее после кратковременных эпизодов локальной ишемии – реперфузии [1,2,3]. Однако применение данного феномена в клинической практике ограничено ввиду невозможности прогнозирования и предупреждения приступа ишемии. В последние годы было также показано, что устойчивость миокарда к ишемии повышается не только после кратковременных эпизодов ишемии – реперфузии самого миокарда, но и после ишемии – реперфузии анатомически отдаленных органов, таких, например, как тонкий кишечник, почки, скелетная мускулатура. Этот феномен получил название дистантного ишемического preconditionирования (ДИПК). В многочисленных исследованиях была показана высокая эффективность ДИПК в ограничении размера некроза миокарда [4]. Понимание механизмов, лежащих в основе ДИПК, важно для скорейшего внедрения возможностей данного феномена в клиническую практику. Согласно современным представлениям, существуют 2 пути передачи ишемического сигнала от анатомически удаленного органа к сердцу – гуморальный [4-8] и нейрогенный [4,5,9-11]. Нейрогенный путь предполагает участие чувствительных немиелинизированных C-волокон [12]. Если эта гипотеза верна, то активация афферентных C-волокон конечностей неишемическим стимулом может оказывать кардиопротекторное действие. В экспериментальных исследованиях было показано, что введение капсаицина в неонатальном периоде в высоких дозах вызывает дегенерацию чувствительных нервных волокон. В тоже время капсаицин вызывает стимуляцию этих же волокон при воздействии в малых концентрациях [12,13]. Эксперименты, проведенные Ren X. et al. [14], продемонстрировали наличие кардиопротекторного эффекта неишемического стимула: надреза

передней брюшной стенки, названного травматическим дистантным preconditionированием. Было также показано, что кардиопротекторный эффект травматического preconditionирования обусловлен раздражением чувствительных рецепторов, расположенных в коже, и требует вовлечения кардиальных симпатических нервов [9].

Целью настоящего исследования было изучение участия чувствительных C-волокон в механизмах развития противоишемического эффекта дистантного ишемического preconditionирования (ДИПК) при ишемии и реперфузии миокарда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все исследования были проведены на модели острой коронарной недостаточности. В качестве наркоза использовался этаминал натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно с последующим введением поддерживающей дозы 10 мг/кг/час внутривенно. Животных посредством трахеотомии переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом с помощью аппарата ИВЛ. Для измерения системного артериального давления (АД) крысам канюлировали правую общую сонную артерию. ЭКГ регистрировали при помощи игольчатых электродов. Температуру измеряли в прямой кишке с помощью температурного датчика. Регистрацию ЭКГ, АД осуществляли с помощью компьютерной программы Spike 4. Грудную клетку вскрывали в четвертом межреберном промежутке. Регионарная ишемия достигалась путем наложения лигатуры на переднюю нисходящую коронарную артерию (ПНКА). Оклюзия артерии подтверждалась цианозом ишемизированной области, снижением АД (на 10-20 мм рт. ст.) и подъемом сегмента ST на ЭКГ. Реперфузия миокарда достигалась простым удалением фишки и подтверждалась исчезновением цианоза и снижением сегмента ST и составляла 120 минут. Изучались следующие показатели гемодинамики: среднее АД (АД ср.), частота сердечных сокращений (ЧСС), двойное произведение (ДП). Показатели гемодинамики регистрировались непрерывно в течение эксперимента и оценивались в конце 15-минутной стабилизации после вскрытия грудной клетки, в начале 30-минутной окклюзии ПНКА, в начале реперфузии, а также, каждые 30 минут в течение реперфузии.

В конце реперфузии производили повторную окклюзию ПНКА. Внутривенно в левую общую яремную вену вводили 0.5 мл 5% раствора синьки Эванса, определяя, таким образом, зону риска, как не окрашенную в синий цвет. Затем сердце извлекали и отделяли правый желудочек. После за-

мораживания при температуре -20 С левый желудочек разрезали на 6 поперечных срезов. Срезы сканировали при помощи сканера с обеих сторон, после чего их помещали в раствор трифенилтетразолия хлорида на 15 минут при температуре 37 С для идентификации зоны некроза. Жизнеспособный миокард (клетки, сохранившие дегидрогеназную активность) окрашивался в кирпично-красный цвет, некротизированная ткань была белесой. После 24-часовой инкубации срезов в 10% 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.

Животные были разделены на два экспериментальных протокола.

Протокол 1. Для изучения участия чувствительных C-волокон в развитии кардиопротекторного эффекта ДИПК были набраны 30 новорожденных крысят в возрасте 1-2 суток. Животные были разделены на опытную и контрольную группы. С целью дегенерации чувствительных нервов, преимущественно немиелинизированных C-волокон, новорожденным крысам опытных групп (n=15) под 4% ингаляционным галотановым наркозом подкожно в область спины вводили раствор, содержащий капсаицин (50 мг/кг массы), этанол (1/10), Твин-80 (1/10) и дистиллированную воду (8/10). Крысам контрольных групп (n=15) вводили раствор такого же состава, но не содержащий капсаицина. При достижении массы крыс 200-250гр животные обеих групп были дополнительно рандомизированы на 2 подгруппы. Одним животным выполнялась только 30-минутная окклюзия ПНКА, сопровождающаяся 120-минутной реперфузией (группы контроль – ОИМ, n=7, и капсаицин – ОИМ, n=6), другим – за 25 минут до начала коронарной окклюзии выполнялось 15-минутное пережатие обеих бедренных артерий (группы контроль – ДИПК, n=8, и капсаицин – ДИПК, n=9). С целью подтверждения эффективности воздействия капсаицина на чувствительные C-волокна всем крысам измеряли массу мочевого пузыря, поскольку известно, что при потере чувствительной иннервации наблюдается его выраженная гипертрофия [13].

Протокол 2. Для изучения участия чувствительных C-волокон в ограничении зоны некроза миокарда, вызванной его ишемией и реперфузией, мы проводили стимуляцию C-волокон путем подкожного введения капсаицина крысам опытных групп. Исследование проводилось на 50 белых нелинейных крысах-самцах массой 250-

300гр, разделенных на пять групп. В контрольной группе крыс после периода 15-минутной стабилизации выполняли 30-минутную окклюзию ПНКА, сопровождающуюся 120-минутной реперфузией (n=10). Во второй группе крысам за 25 минут до начала окклюзии ПНКА выполнялось 15-минутное пережатие обеих бедренных артерий (группа ДИПК, n=10). В третьей группе окклюзия бедренных артерий выполнялась с 25-й минуты ишемии по 10-ю минуту реперфузии (группа ДИПК25', n=10). В четвертой группе крысам подкожно билатерально в область задних конечностей за 25 минут до начала 30-минутной ишемии миокарда вводился капсаицин в дозе 3 мкг (группа Капсаицин, n=10). Животным пятой группы капсаицин вводился на 25-й минуте ишемии миокарда (группа Капсаицин25', n=10).

Статистическая значимость различий изучаемых показателей между группами оценивалась при помощи теста множественных сравнений Бонферрони. Все данные представлены в формате среднее ± стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели гемодинамики в течение всего эксперимента во всех группах крыс представлены в табл. 1, 2. В ходе экспериментов не отмечалось значимых различий показателей гемодинамики (АД ср., ЧСС) в опытных группах по сравнению с контрольными.

Протокол 1. Размеры зон риска были сопоставимы во всех экспериментальных группах. На рис. 1 представлены зоны некроза в миокарде левого желудочка крыс, подвергшихся введению больших доз капсаицина в возрасте 1 – 2 суток, а также в группах крыс, которым вводился раствор такого же состава, но не содержащий капсаицин. Размеры зон некроза в группах животных, которым выполнялась 30-минутная ишемия миокарда с последующей 120-минутной реперфузией, были сопоставимы и составили 45±4 и 43±3% (группы Контроль-ОИМ и Капсаицин-ОИМ, соответственно, p>0,05). В группе Контроль-ДИПК отмечалось уменьшение размера некроза на 44% в сравнении с группой Контроль-ОИМ (p<0,01). У животных, которым в неонатальном периоде с целью дегенерации чувствительных C-волокон вводился капсаицин (группа Капсаицин-ДИПК), окклюзия бедренных артерий не сопровождалась развитием кардиопротекторного эффекта (p>0,05 в сравнении с группой Капсаицин-ОИМ).

Протокол 2. На рис. 2 представлены размеры зон некроза в миокарде левого желудочка крыс, которым проводилась стимуляция чувствитель-

ных C-волокон посредством подкожного введения низких доз капсаицина. В контрольной группе крыс зона некроза составила 42±1%. В группе, в которой выполнялась двухсторонняя окклюзия бедренных артерий за 25 минут до начала острой ишемии миокарда (группа ДИПК), отмечалось ограничение зоны некроза на 54% в сравнении с контрольной группой (p<0,001). В группе животных, в которой окклюзия бедренных артерий производилась с 25-й минуты ишемии по 10-ю минуту реперфузии (группа ДИПК25'), также было получено значительное уменьшение зоны некроза в сравнении с контрольной группой (p<0,001).

У крыс, которым до начала острой коронарной окклюзии подкожно вводился капсаицин (группа Капсаицин), наблюдалось значительное ограничение размера некроза по сравнению с животными контрольной группы (p<0,001). При этом, кардиопротекторный эффект введения низких доз капсаицина был сопоставим с эффектом ДИПК (p>0,05). При введении капсаицина на 25-й минуте ишемии противоишемический эффект отсутствовал (p>0,05 в сравнении с группой Контроль), в то время как двухсторонняя окклюзия бедренных артерий, выполняемая с 25 минуты острой коронарной окклюзии, приводила к ограничению повреждения миокарда (p<0,001 в сравнении с группой Капсаицин25').

ОБСУЖДЕНИЕ

Основное преимущество ДИПК заключается в малой инвазивности и технической простоте воспроизведения, что делает его использование в клинической практике перспективным. Многообещающие результаты некоторых недавних клинических исследований [15] могут способствовать скорейшему внедрению ДИПК в практическую медицину. Это обуславливает важность изучения механизмов, лежащих в основе развития эффектов этого феномена.

В настоящее время известно, что в формирование окончательного размера некроза миокарда вносит вклад как ишемическое, так и реперфузионное повреждение [16,17,18,19], развивающиеся независимо друг от друга и, возможно, посредством различных механизмов. Существование реперфузионного повреждения подтверждается уменьшением размера инфаркта при использовании лечебных вмешательств, осуществляемых в первые минуты восстановления коронарного кровотока [18,19,20]. В проведенном нами ранее исследовании [20] было продемонстрировано ограничение зоны некроза миокарда у крыс, подвергавшихся двухсторонней окклюзии бе-

дренных артерий с 25-й минуты ишемии по 10-ю минуту реперфузии при воспроизведении у них модели острой коронарной недостаточности. Это свидетельствует о более значимом вкладе реперфузионного повреждения в формирование окончательного размера зоны необратимого повреждения миокарда, чем предполагалось ранее.

Учитывая факт существования ишемического и реперфузионного повреждения, нам показалось важным и актуальным изучить роль нервных механизмов в реализации противоишемического эффекта ДИПК на этапах ишемии и реперфузии.

При дегенерации чувствительных C-волокон введением высоких доз капсаицина новорожденным крысам противоишемический эффект ДИПК не проявлялся. Этот факт является прямым доказательством непосредственного участия C-волокон в механизмах развития данного феномена. Введение крысам подкожно низких доз капсаицина, селективно стимулирующего C-волокна [12], до начала 30-минутной коронарной окклюзии сопровождалось ограничением зоны некроза, сравнимым по выраженности с противоишемическим эффектом ДИПК (p>0,05), что согласуется с имеющимися в литературе данными [9]. Вместе с тем, стимуляция C-волокон низкими дозами капсаицина на 25-й минуте ишемии не оказывала кардиопротекторного действия (p>0,05 в сравнении с группой Контроль). Эти данные могут свидетельствовать о существовании иных, вероятно, гуморальных механизмов ДИПК, осуществляемого с 25-й минуты ишемии по 10-ю минуту реперфузии.

ВЫВОДЫ

1. При дегенерации капсаицин-чувствительных афферентов у новорожденных крыс противоишемический эффект дистантного ишемического preconditionирования не проявлялся, что свидетельствует о непосредственном участии чувствительных C-волокон в механизмах развития данного феномена.

2. Стимуляция C-волокон до начала острой ишемии способствует ограничению зоны некроза в миокарде и сопоставима по противоишемической эффективности с дистантным ишемическим preconditionированием.

3. Стимуляция C-волокон во время ишемии миокарда не оказывает противоишемического эффекта, что может свидетельствовать об участии других, вероятно, гуморальных механизмов, лежащих в основе развития кардиопротекторного эффекта дистантного preconditionирования, осуществляемого с 25-й минуты ишемии по 10-ю минуту реперфузии миокарда.

Табл. 1.

Показатели гемодинамики в ходе эксперимента у животных, подвергшихся введению капсаицина или растворителя в неонатальном периоде: животные подвергались только 30-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии миокарда (Контроль-ОИМ, Капсаицин-ОИМ) или двухсторонней 15-минутной окклюзии бедренных артерий с последующей окклюзией и реперфузией коронарной артерии (Контроль-ДИПК, Капсаицин-ДИПК).

Группа		Контроль-ОИМ	Капсаицин-ОИМ	Контроль-ДИПК	Капсаицин-ДИПК
До начала ОИМ	АД ср.	74±3	77±3	80±6	72±3
	ЧСС	381±9	382±25	369±20	380±15
Начало ОИМ	АД ср.	81±4	75±5	90±6	73±5
	ЧСС	400±12	398±23	394±17	425±9
Начало реперфузии	АД ср.	74±2	74±4	75±4	70±3
	ЧСС	416±8	402±21	399±17	410±11
30' реперфузии	АД ср.	76±3	82±5	80±4	73±2
	ЧСС	396±17	403±21	406±19	406±12
60' реперфузии	АД ср.	75±1	83±4	80±4	75±3
	ЧСС	383±10	408±24	425±16	421±11
90' реперфузии	АД ср.	77±3	82±5	83±4	73±4
	ЧСС	390±16	420±24	425±16	433±7
120' реперфузии	АД ср.	79±4	83±5	81±3	73±3
	ЧСС	407±17	432±24	425±16	438±12

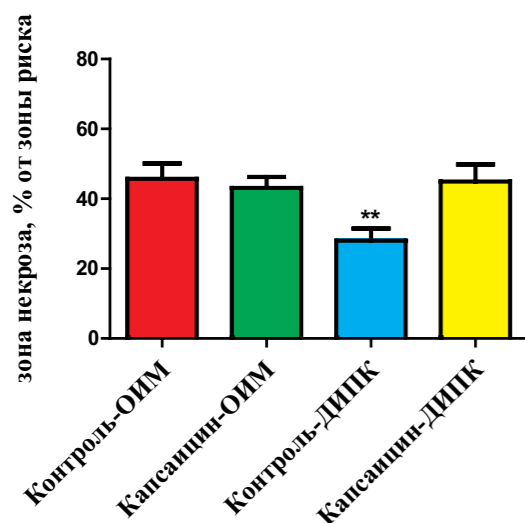
Табл. 2

Показатели гемодинамики в ходе эксперимента у животных, подвергшихся 30-минутной ишемии (Контроль) и 120-минутной реперфузии миокарда. Животным опытных групп за 25 минут до начала 30-минутной ишемии (ДИПК) и с 25-й минуты ишемии (ДИПК25') проводили двухстороннее 15-минутное пережатие бедренных артерий, либо подкожное введение капсаицина до ОИМ (Капсаицин) и на 25-й минуте острой коронарной окклюзии (Капсаицин25').

Группа		Контроль	ДИПК	ДИПК25'	Капсаицин	Капсаицин25'
До начала ОИМ	АД ср.	79±4	82±6	93±7	73±3	85±5
	ЧСС	428±9	421±10	390±16	382±13	407±14
Начало ОИМ	АД ср.	76±5	82±6	88±6	81±4	78±4
	ЧСС	442±7	432±14	390±16	407±13	421±13
Начало реперфузии	АД ср.	73±2	81±6	87±5	78±4	73±3
	ЧСС	435±12	443±13	417±15	420±14	415±11
30' реперфузии	АД ср.	81±3	86±6	92±5	78±3	72±3
	ЧСС	434±16	428±14	398±16	405±15	409±12
60' реперфузии	АД ср.	87±3	90±6	95±5	90±7	72±3
	ЧСС	435±16	428±14	395±16	422±18	432±12
90' реперфузии	АД ср.	84±4	87±7	92±5	88±6	74±2
	ЧСС	434±17	428±15	411±14	427±17	426±11
120' реперфузии	АД ср.	85±5	88±5	91±5	86±5	74±3
	ЧСС	438±14	423±11	419±13	425±16	433±11

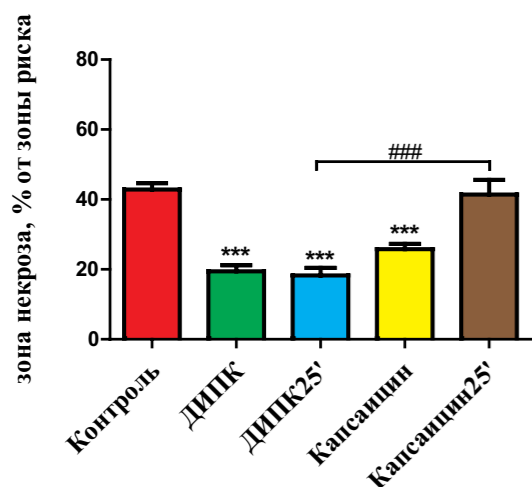
Данные представлены в формате: среднее ± стандартная ошибка среднего.

Рис. 1. Зоны некроза в миокарде левого желудочка у животных, подвергшихся введению капсаицина или растворителя в неонатальном периоде. Животным групп Контроль-ОИМ и Капсаицин-ОИМ выполняли только 30-минутную ишемию и 120-минутную реперфузию миокарда, крысам групп Контроль-ДИПК и Капсаицин-ДИПК до начала острой коронарной окклюзии проводили двухстороннее 15-минутное пережатие бедренных артерий.



** - $p < 0,01$ – значимое уменьшение зоны некроза в группе Контроль-ДИПК в сравнении с группой Контроль-ОИМ.

Рис. 2. Зоны некроза в миокарде левого желудочка у животных, подвергшихся 30-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии миокарда. Животным опытных групп за 25 минут до начала 30-минутной ишемии (ДИПК) и с 25-й минуты ишемии (ДИПК25') проводили двухстороннее 15-минутное пережатие бедренных артерий, либо подкожное введение капсаицина до ОИМ (Капсаицин) и на 25-й минуте острой коронарной окклюзии (Капсаицин25').



*** – $p < 0,001$ – значимое уменьшение зоны некроза в группах ДИПК, ДИПК25' и Капсаицин в сравнении с контрольной группой,

– $p < 0,001$ – значимое уменьшение зоны некроза.

<0,001 – значимое уменьшение зоны некроза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Magill P., Murphy T., Bouchier-Hayes D. J., Mulhall K. J. Preconditioning and its clinical potential. *Ir J Med Sci.* 2009; 178 (2):129-134.
- Ludman A. J., Yellon D. M., Hausenloy D. J. Cardiac preconditioning for ischaemia: lost in translation. *Dis Model Mech.* 2010; 3(1-2):35-38.
- Walsh S. R., Tang T. Y., Kullar P. et al. Ischaemic preconditioning during cardiac surgery: systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes in randomised clinical trials. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 34(5): 985-994.
- Hausenloy D. J., Yellon D. M. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res.* 2008; 79; 377-386.
- Lim S.Y., Yellon D.M., Hausenloy D.J. The neural and humoral pathways in remote limb ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol.* 2010(105):651-655.
- Shimizu M., Tropak M., Diaz R. J. et al. Transient limb ischaemia remotely preconditions through a humoral mechanism acting directly on the myocardium: evidence suggesting cross-species protection. *Clin Sci.* 2009(117): 191-200.
- Kingma J. G., Jr. Simard D., Voisine P., Rouleau J. R. Role of the autonomic nervous system in cardioprotection by remote preconditioning in isoflurane-anaesthetized dogs. *Cardiovasc Res.* 2011; 89 (2): 384-391.
- Konstantinov I. E., Li J., Cheung M. M., et al. Remote ischemic preconditioning of the recipient reduces myocardial ischemia-reperfusion injury of the denervated donor heart via a KATP channel-dependent mechanism. *Transplantation* 2005 (79):1691-1695.
- Jones W. K., Fan G. C., Liao S. et al. Peripheral nociception associated with surgical incision elicits remote nonischemic cardioprotection via neurogenic activation of protein kinase C signaling. *Circulation* 2009; 120(11):S1-S9.
- Loukogeorgakis S. P., Panagiotidou A. T., Broadhead M. W. et al. Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: role of the autonomic nervous system. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(3):450-456.

- Steensrud T., Li J., Dai X. et al. Pretreatment with the nitric oxide donor SNAP or nerve transection blocks humoral preconditioning by remote limb ischemia or intra-arterial adenosine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010(299):H1598-H1603.
- Holzer P. Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol Rev.* 1991; 43(2):143-201.
- Gourin A. V., Rudolph K., Korsak A. S. et al. Role of capsaicin-sensitive afferents in fever and cytokine responses during systemic and local inflammation in rats. *Neuroimmunomodulation* 2001; 9(1):13-22.
- Ren X., Wang Y., Jones W. K. TNF-alpha is required for late ischemic preconditioning but not for remote preconditioning of trauma. *J Surg Res.* 2004; 121(1):120-129.
- Botker H. E., Kharbanda R., Schmidt M. R. et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomized trial. *Lancet* 2010; 375(9716):727-734.
- Braunwald E., Kloner R.A. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest.* 1985;76(5):1713-1719.
- Piper H. M., Garcia-Dorado D., Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 1998; 38(2):291-300.
- Ovize M., Baxter G.F., Di Lisa F. et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? *Cardiovasc Res.* 2010; 87(3):406-423.
- Tsang A., Hausenloy D. J., Yellon D. M. Myocardial postconditioning: reperfusion injury revisited. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 289(1):H2-H7.
- Басалай М. В., Барсукевич В. Ч., Мрочек А. Г. и соавт. Кардиопротекторный эффект дистантного ишемического preconditioning на реперфузионные повреждения миокарда на модели острой коронарной недостаточности. *Кардиология в Беларуси* 2011; 2:37-44.