

12. Frantz S., Bauersachs J., Ertl G. Post-infarct remodeling: contribution of wound healing and inflammation // Cardiovasc. Research. – 2009. – Vol. 81. – P. 474–481.

Поступила 17.02.2016

Сведения об авторах

Гомбожапова Александра Энхэевна, аспирант отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии, младший научный сотрудник Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ТГУ.

Адреса: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.

E-mail: gombozhapova@gmail.com.

Роговская Юлия Викторовна, канд. мед. наук, заведующая патологоанатомическим отделением НИИ кардиологии, старший научный сотрудник Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ТГУ.

Адреса: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, г. Томск, пр. Ленина 36.

E-mail: mynga@sibmail.com.

Ребенкова Мария Сергеевна, младший научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: mariambf@mail.ru.

Шурупов Владимир Сергеевич, канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: shurupov81@mail.ru.

Кзышкowska Юлия Георгиевна, докт. биол. наук, профессор Гейдельбергского университета, руководитель Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ТГУ.

Адрес: 68167, Mannheim, 1–3 Theodor-Kutzer Ufer.

E-mail: ulia.kzhyshkowskal@gmail.com.

Рябов Вячеслав Валерьевич, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии, ведущий научный сотрудник Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ТГУ, профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адреса: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36; 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

УДК 616-092.18:616.12

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ САРКОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА КАРДИОМИОЦИТОВ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

А.Ф. Канев¹, Д.С. Кондратьева²

¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: alexkanev92@gmail.com

SARCOPLASMIC RETICULUM REMODELING IN CARDIOMYOCYTES FROM PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE ASSOCIATED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

A.F. Kanev¹, D.S. Kondratyeva²

¹Siberian State Medical University, Tomsk

²Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

Цель: изучение функции саркоплазматического ретикулума (СР) кардиомиоцитов пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Материал и методы. Работа выполнена на трабекулах ушка правого предсердия пациентов с ИБС и больных ИБС, ассоциированной с СД2. Функцию СР оценивали по изменению показателей инотропной функции изолированных мышц в изометрическом режиме при выполнении теста с периодами покоя. Уровень Са₂⁺-АТФ-азы (SERCA2a) определяли методом Вестерн-блоттинга. Результаты. Обнаружено, что инотропная реакция на периоды покоя может быть двух типов. I тип характеризовался тем, что после периодов покоя амплитуда сокращений либо оставалась на уровне базовых зна-

чений в случае пациентов с ИБС, либо превышала базовые значения в случае больных с сочетанной патологией. При II типе реакции инотропный ответ мышечных полосок значительно угнетался в обеих группах пациентов. Миокард с I типом реакции характеризовался более высоким уровнем экспрессии Ca_2^+ -АТФазы СР, при этом у пациентов с СД2 уровень SERCA2a был достоверно выше, чем в миокарде у пациентов без СД2. При II типе реакции, независимо от группы, экспрессия SERCA2a была значительно ниже, чем при I типе реакции. Заключение. Сочетанное развитие ИБС и СД2 с небольшим сроком заболевания характеризуется сохранением функций кальций-транспортирующих систем СР и более высоким уровнем SERCA2a в кардиомиоцитах, чем при изолированном развитии ИБС, что может иметь важное значение при определении лечения и прогноза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, саркоплазматический ретикулум, Ca_2^+ -АТФаза саркоплазматического ретикулума.

Aim. The aim of the study was to investigate the function of sarcoplasmic reticulum (SR) in cardiomyocytes from patients with ischemic heart disease (IHD) associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Materials and Methods.** The study was performed with right atrial appendage trabeculae from patients with IHD associated with T2DM. SR function was evaluated through changes in the inotropic function of the isolated muscles in isometric contraction regimen during the post-rest test. Ca_2^+ -ATPase (SERCA2a) levels were evaluated by Western blotting. **Results.** Study showed the existence of two different types of inotropic reaction. The first type was characterized by a preservation of the post-rest twitch amplitude at basal levels in patients with IHD or by an increase in the amplitude in patients with IHD associated with T2DM. The second type was characterized by a significant decrease in the inotropic response in the both groups of patients. Concentration of SERCA2a was higher in the myocardium from patients with the first type of inotropic response, being the highest in patients with T2DM. The myocardium of patients with the second type of inotropic response had low concentration of SERCA2a, without a significant difference between patient groups. **Conclusions.** Compared with IHD alone, combined development of IHD and short-term T2DM is characterized by preservation of SR Ca_2^+ transporting function and by higher concentration of SERCA2a, which may be important for defining treatment strategy and prognosis.

Key words: ischemic heart disease, diabetes mellitus type 2, sarcoplasmic reticulum, Ca_2^+ -ATPase of sarcoplasmic reticulum.

Введение

Известно, что СД утяжеляет течение сердечно-сосудистой патологии. Так, для пациентов, имеющих СД2, характерна большая частота хронических и пароксизмальных фибрилляций предсердий (ФП), желудочковых экстрасистол (ЖЭ) высоких градаций и их сочетание [1, 2]. В то же время в литературе существуют данные о парадоксальных эффектах повышения резистентности к ишемии у животных с моделированным СД [3].

Принято считать, что неблагоприятное течение ИБС при СД обусловлено специфическими метаболическими расстройствами, усугубляющими дисбаланс внутриклеточных процессов, в результате чего происходит снижение сократительной способности кардиомиоцитов. Причиной снижения контрактильности при этом служит нарушение внутриклеточного транспорта ионов кальция, основным звеном которого является уменьшение Ca_2^+ -депонирующих свойств СР кардиомиоцитов [4, 5]. Это может быть связано с уменьшением активности и/или экспрессии Ca_2^+ -АТФазы СР. Данные изменения отражаются на процессах электромеханического сопряжения и, соответственно, влияют на хроноинотропные возможности миокарда.

И у пациентов, и в экспериментах на животных показано, что ремоделирование миокарда в условиях коронарной недостаточности и диабетического поражения сопровождается снижением содержания Ca_2^+ -АТФазы СР в миокарде [5, 6]. Однако совершенно недостаточно данных об изменении экспрессии этого белка и функциональном состоянии СР при сочетанном развитии сердечной недостаточности и СД.

Цель: изучение функционального состояния СР кардиомиоцитов пациентов с ИБС, ассоциированной с СД2.

Задачи: сравнить функциональные возможности СР пациентов с ИБС и больных ИБС, ассоциированной с СД2; сравнить содержание SERCA2a в миокарде больных ИБС и пациентов с ИБС, ассоциированной с СД2.

Материал и методы

В исследование включено 14 пациентов с диагнозом ИБС, хроническая сердечная недостаточность (II-III функциональный класс по NYHA), и 21 больной ИБС, ассоциированной с СД2. В этой группе диагностированная длительность заболевания СД составляла на момент исследования 1–3 года. Всем пациентам было показано коронарное шунтирование (КШ). Средний возраст больных в обеих группах составлял $50,6 \pm 2,4$ лет. Работа выполнена на изолированных трабекулах ушка правого предсердия. Функцию СР кардиомиоцитов оценивали по изменению показателей инотропной функции изолированных мышц в изометрическом режиме при выполнении теста с периодами покоя (4–60 с). Подготовленные мышцы помещали в перфузионные камеры. Перфузию осуществляли при $36,5^\circ\text{C}$ оксигенированным раствором Кребса–Хензеляйта. Стимуляция мышц проводилась с частотой 0,5 Гц. Для воздействия на Ca_2^+ -транспортирующие системы кардиомиоцитов использовали кратковременное изменение режима электрической стимуляции: электрическую стимуляцию прекращали на 4–60 с (периоды покоя) с последующим возобновлением. При анализе результатов сопоставляли параметры базового и первого после периода покоя циклов “сокращение–расслабление”. Оценивали динамику механической релаксации как зависимость амплитуды сокращения от длительности периодов покоя. Такой методический подход позволяет оценить способность СР кардиомиоцитов освобождалась и поглощать Ca_2^+ в ходе одиночного цикла “сокращение–расслабление”. Известно, что в зависимости от состояния СР во время периода покоя происходит накопление или потеря Ca_2^+ структурами СР. При возобновлении стимуляции, изменение пула Ca_2^+ в СР отражается на амплитуде первого сокращения после периода покоя [7, 8].

Уровень Ca_2^+ -АТФазы (SERCA2a) в биопсийном мате-

риале миокарда пациентов определяли методом Вестерн-блоттинга.

Полученные данные обрабатывали статистически ($M \pm SEM$) для разделения групп на подгруппы с “высоким содержанием белка” и “низким содержанием белка” использовали метод кластерного анализа данных. Достоверность различий между группами и подгруппами оценивали по непараметрическому критерию U Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Результаты электрофизиологического исследования показали, что пациенты независимо от этиологии заболевания разделились на две подгруппы в зависимости от инотропной реакции миокарда на периоды покоя. Кривые зависимости амплитуды сокращений от длительности периодов покоя, построенные для этих подгрупп, оказались разнонаправленными (рис. 1, 2). Первый тип инотропной реакции характеризовался тем, что амплитуда сокращений после периодов покоя либо превышала, либо оставалась на уровне базовых сокращений. При втором типе реакции амплитуда сокращений с увеличением длительности периодов покоя значительно снижалась относительно базовых сокращений.

У больных ИБС первый тип реакции миокарда характеризовался тем, что сила контрактильного ответа после периодов покоя была в среднем на уровне базовых значений. При этом увеличение длительности периода покоя не влияло на амплитуду сокращений (рис. 1).

В группе больных ИБС, отягощенной СД, первый тип инотропной реакции миокарда характеризовался выраженной потенциацией (превышение базовых сокращений) после периодов покоя (рис. 1). Кроме того, наблюдалась отчетливая зависимость увеличения амплитуды сокращения от длительности периода покоя. Так, после 4-секундного периода покоя потенциация составляла 17%, а после 60-секундного периода покоя – уже 62%.

Второй тип инотропной реакции миокарда, как уже отмечалось, характеризовался снижением амплитуды сокращений после периодов покоя относительно базовых значений (рис. 2). При этом подобная реакция наблюдалась в миокарде пациентов независимо от патологии. С увеличением длительности периодов покоя депрессия сократительного ответа постепенно нарастала в каждой группе (рис. 2). Второй тип инотропной реакции миокарда пациентов с ИБС, ассоциированной с СД, практически не отличался от реакции миокарда пациентов с ИБС, однако после длинного периода покоя 60 с амплитуда сокращений была выше на 14% амплитуды сокращений миокарда больных ИБС.

В ходе исследования содержания SERCA2a в миокарде пациентов оказалось, что в обеих рассматриваемых группах присутствовали больные, миокард которых содержал высокий уровень Ca_2^+ -АТФазы, и пациенты с низким содержанием этого кальций-транспортирующего белка. По этому признаку мы с помощью метода кластерного анализа разделили каждую из групп на подгруппу пациентов с “высоким содержанием” Ca_2^+ -АТФазы и подгруппу с “низким содержанием” Ca_2^+ -АТФазы (таблица).

В I группе было выявлено 8 пациентов с “высоким

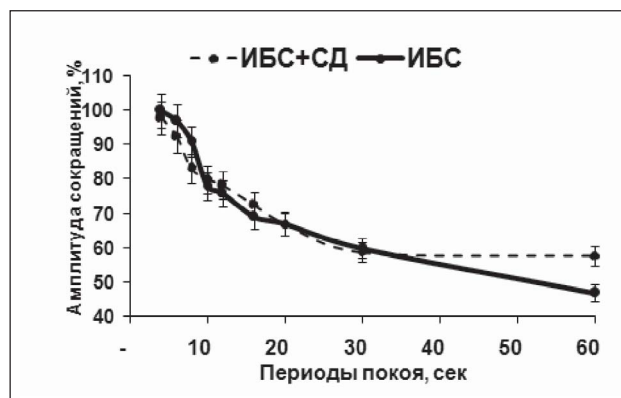


Рис. 1. Первый тип инотропной реакции (* – $p < 0,05$, достоверное различие между группами пациентов)

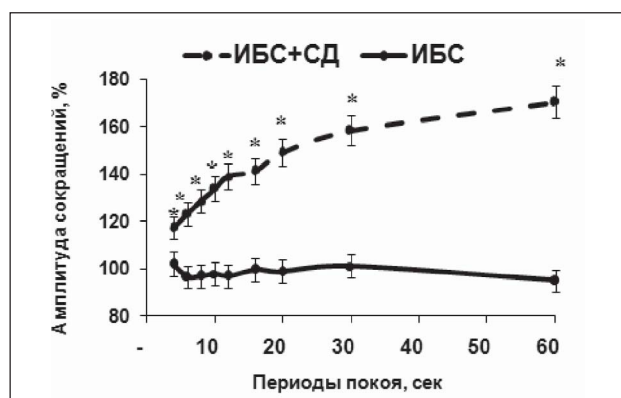


Рис. 2. Второй тип инотропной реакции (* – $p < 0,05$, достоверное различие между группами пациентов)

Таблица

Выраженность различий между I и II группами пациентов в зависимости от содержания Ca_2^+ -АТФ-азы ($M \pm SD$)

Подгруппы	Группы пациентов	
	I (ИБС)	II (ИБС + СД)
Высокое значение Ca_2^+ -АТФ-азы, ед./мг белка	15,32±4,4	20,87±7,38*
Низкое значение Ca_2^+ -АТФ-азы, ед./мг белка	4,53±2,49	7,05±3,19

Примечание: * – $p < 0,05$, достоверное различие между группами пациентов.

содержанием” Ca_2^+ -АТФазы в миокарде ($15,32 \pm 1,2$ ед./мг белка) в подгруппе и 6 пациентов с “низким содержанием” Ca_2^+ -АТФазы ($4,53 \pm 1,01$ ед./мг белка). Для пациентов II группы, имеющих ИБС, ассоциированную с СД, подгруппа с “высоким содержанием” Ca_2^+ -АТФазы ($20,87 \pm 2,22$ ед./мг белка) включала 11 пациентов, а в подгруппу с “низким содержанием” Ca_2^+ -АТФазы ($7,05 \pm 0,92$ ед./мг белка) вошло 12 пациентов (таблица). Вероятно, несмотря на однородность клинических показателей пациентов одной группы на клеточном уровне, у каждого конкретного пациента процесс ремоделирования может существенно раз-

личаться. Действительно, по нашим данным, и в I, и во II группах различия между подгруппами с высоким и низким содержанием SERCA2a были статистически значимы.

При сравнении обеих подгрупп пациентов «с высоким содержанием» SERCA2a мы обнаружили, что миокард пациентов I группы содержит на $26,6 \pm 0,53\%$ ($p < 0,05$) меньше исследуемого белка, чем во II группе. При сравнении подгрупп пациентов с «низким содержанием» SERCA2a мы не получили статистически значимой разницы, хотя наблюдалась отчетливая тенденция к более высокому значению уровня SERCA2a у пациентов II группы, имеющих сочетанную патологию.

При сопоставлении данных, полученных в ходе электрофизиологического исследования, с результатами иммуноблоттинга оказалось, что первый тип реакции наблюдается у пациентов с высоким уровнем SERCA2a, а второй – у больных с низким ее содержанием.

Результаты нашего исследования показали, что ремоделирование миокарда как при ИБС, так и при СД2 может характеризоваться разной инотропной реакцией на периоды покоя и, соответственно, разной функциональной активностью СР кардиомиоцитов. Так, у пациентов с ИБС, инотропная реакция миокарда которых после периодов покоя была на уровне регулярных сокращений, функциональная активность СР сохраняется. Вместе с тем ремоделирование миокарда при ИБС на фоне СД отличалось значительной потенциацией сократительного ответа миокарда, что свидетельствует о большей сохранности функциональной активности СР кардиомиоцитов, чем при изолированной ИБС. Депрессия сократительного ответа миокарда пациентов с ИБС на периоды покоя свидетельствует о снижении функциональной активности СР.

По данным литературы, потенциация первого после периода покоя сокращения реализуется в результате активности Ca_2^+ -АТФазы СР, осуществляющей обратный захват ионов кальция во время паузы в интактном миокарде [9]. В ходе нашего исследования было установлено, что сохранение функциональной активности СР сочетается с высоким содержанием Ca_2^+ -АТФазы СР. При этом у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД2, как функции СР, так и уровень фермента сохраняются в большей степени, чем у пациентов с изолированной ИБС.

Причины данного феномена остаются неизвестными. Тем не менее, в литературных источниках имеются данные о гликозилировании мембран кардиомиоцитов в условиях гипергликемии, которое приводит к увеличению ригидности мембран и препятствует избыточному притоку Ca_2^+ в миоплазму [10]. Другой фактор, обеспечивающий адаптивные реакции при сочетанном развитии постинфарктных и диабетических нарушений миокарда, может быть связан с особенностями внутриклеточного энергетического метаболизма. Видимо, повышение уровня глюкозы на начальных стадиях развития постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) стимулирует процессы гликолиза в кардиомиоцитах. Известно, что положительный эффект глюкозы на работу сердца при экспериментальной ишемии миокарда связан с повышением гликолитической продукции АТФ [11]. Вероятно, в результате сдвига энергетического метаболизма в сторону гликолитичес-

кой продукции АТФ сохраняется функциональная активность Ca_2^+ -транспортирующих насосов СР, поскольку АТФ, образующаяся в процессе гликолиза, является незаменимым источником энергии для Ca_2^+ -АТФазы ионного насоса СР.

Выводы

Ремоделирование на уровне кардиомиоцитов при сердечной недостаточности может происходить с сохранением или с нарушением функций кальций-транспортирующих систем СР. В миокарде пациентов с ИБС, ассоциированной с СД2 с небольшим сроком заболевания, функциональное состояние СР и уровень SERCA2a сохраняются лучше, чем у пациентов с ИБС без СД2.

Литература

1. Бокарев И.Н., Великов Б.К., Шубина О.И. Сахарный диабет. – М.: Мед. информ. агентство, 2006. – 400 с.
2. Movahed M.R., Hashemzadeh M., Jamal M.M. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease // *Int. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 105(3). – P. 315–318.
3. Ooie T., Takahashi N., Nawata T. et al. Ischemia-induced translocation of protein kinase C-epsilon mediates cardioprotection in the streptozotocin-induced diabetic rat // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107(11). – P. 955–961.
4. Lehnart S.E., Maier L.S., Hasenfuss G. Abnormalities of calcium metabolism and myocardial contractility depression in the failing heart // *Heart Fail. Rev.* – 2009. – Vol. 14(4). – P. 213–224.
5. Sakata S., Lebeche D., Sakata N. et al. Targeted gene transfer increases contractility and decreases oxygen cost of contractility in normal rat hearts // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292(5). – P. H2356–2363.
6. Razeghi P., Young M.E., Cockrill T.C. et al. Downregulation of myocardial myocyte enhancer factor 2C and myocyte enhancer factor 2C-regulated gene expression in diabetic patients with nonischemic heart failure // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106(4). – P. 407–411.
7. Pieske B., Sütterlin M., Schmidt-Schweda S. et al. Diminished post-rest potentiation of contractile force in human dilated cardiomyopathy. Functional evidence for alterations in intracellular Ca_2^+ handling // *J. Clin. Invest.* – 1996, Aug 1. – Vol. 98(3). – P. 764–776.
8. Wu S.N., Shen A.Y., Hwang T.L. Analysis of mechanical restitution and post-rest potentiation in isolated rat atrium // *Chinese J. Physiol.* – 1996. – Vol. 39. – P. 23–29.
9. Pieske B., Maier L.S., Schmidt-Schweda S. Sarcoplasmic reticulum Ca_2^+ load in human heart failure // *Basic Res. Cardiol.* – 2002. – Vol. 97. – Suppl. 1. – P. I63–I71.
10. Waculikova I., Ziegelhoffer A., Orszaghova Z., Carsky J. Fluidising effect of resorcylic acid on sarcolemmal membranes in streptozotocin diabetic rats: blunted adaptation of diabetic myocardium to Ca_2^+ overload // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 53(4). – P. 727–739.
11. Vanoverschelde J.L., Janier M.F., Bakke J.E. et al. Rate of glycolysis during ischemia determines extent of ischemic injury and functional recovery after reperfusion // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 267(5), Pt. 2. – P. H1785–H1794.

Поступила 15.02.2016

Сведения об авторах

Канев Александр Фёдорович, студент 6-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: alexkanev92@gmail.com.

Кондратьева Дина Степановна, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии. Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а. E-mail: dina@cardio-tomsk.ru.

УДК 612.172.1

СПОСОБНОСТЬ АГОНИСТА К-ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ U-50,488 ИМИТИРОВАТЬ ФЕНОМЕН ИШЕМИЧЕСКОГО ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ СЕРДЦА

А.В. Мухомедзянов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: sasha_m91@mail.ru

THE ABILITY OF AGONIST K-OPIOID RECEPTOR U-50,488 TO SIMULATE THE PHENOMENON OF ISCHEMIC POSTCONDITIONING

A.V. Mukhomedzyanov

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

Была исследована способность агониста к1-опиоидных рецепторов (ОР) U-50,488 в дозах 0,1 и 1 мг/кг имитировать ишемическое посткондиционирование сердца. Продолжительность ишемии составляла 10 или 45 мин, а реперфузии – 10 мин или 2 ч. Показано, что введение U-50,488 в дозе 1 мг/кг как до ишемии, так и за 5 мин до реперфузии оказывало выраженный антиаритмический эффект. Препарат U-50,488 при инъекции за 5 мин до реперфузии способствовал уменьшению соотношения "зона инфаркта/область риска" в 2 раза. Антиаритмический эффект агониста к-ОР зависел от активации к-ОР.

Ключевые слова: сердце, реперфузия, к-опиоидные рецепторы, посткондиционирование.

The study examined the ability of k1-opioid receptors (OR) agonist, U-50,488, in doses of 0.1 and 1 mg/kg to simulate ischemic postconditioning of the heart. Duration of ischemia was 10 or 45 min and duration of reperfusion was 10 min or 2 h. Data demonstrated that the introduction of U-50,488 in a dose of 1 mg/kg both before ischemia and 5 min before reperfusion had a pronounced antiarrhythmic effect. Injection of U-50,488 5 min before reperfusion facilitated a decrease in the ratio of infarct area/area at risk by 2 times. Antiarrhythmic effect of k-OR agonists depended on the activation of k-OR.

Key words: heart; reperfusion, k-opioid receptors, postconditioning.

Введение

Госпитальная летальность у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) довольно высока, в Европе она составляет 7,3%, а в России – 13,8% [1], что предопределяет актуальность поиска новых способов защиты сердца от ишемии и реперфузии. До 1986 г. было неизвестно, можно ли радикально повлиять на толерантность сердца к ишемическим и реперфузионным воздействиям. Ситуация изменилась после открытия феномена ишемического преко́ндиционирования (ischemic preconditioning) [4], суть которого заключается в том, что после одного или нескольких сеансов кратковременной ишемии-реперфузии миокард становится устойчивым к действию длительной ишемии с последующей реперфузией. Семнадцать лет спустя был открыт еще один феномен, на-

званный "ишемическим посткондиционированием" (ischemic postconditioning), который заключается в том, что несколько кратковременных сеансов повторной (после снятия лигатуры с коронарной артерии) ишемии и последующей реперфузии способны эффективно уменьшить размер формирующегося затем инфаркта миокарда (ИМ) [9]. Согласно данным литературы, перспективным для защиты миокарда от патогенного действия ишемии-реперфузии является использование фармакологической имитации феномена ишемического преко́ндиционирования и посткондиционирования (ИП) с помощью агонистов ОР [7].

Цель работы: выяснить, способен ли агонист к-опиоидных рецепторов U-50,488 имитировать феномен ишемического посткондиционирования.