у 11 пациентов выявлены мутации генов системы гемостаза (84,61 %), при этом у 10 пациентов из 11 с мутацией: имелась мутация гена MTRR (90,9 %), причем мутация одного гена встретилась только в одном случае (9,1 % от всех имеющих мутацию), а полигенные мутации — в 10 случаях (90,9 %).

Также выявлено, что имеется сильная прямая корреляционная связь между уровнем ТТГ и массой миокарда левого желудочка (ММЛЖ) ($p=0,002$, $r=0,83$), индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ($p=0,023$, $r=0,79$) уровнем общего холестерина ($p=0,001$, $r=0,82$), что может утяжелять течение ХСН и увеличивать частоту развития фибрилляции предсердий (ФП).

Выявлена умеренная прямая зависимость между частотой встречаемости мутации VII фактора и толщиной задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) ($p=0,007$, $r=0,51$), толщиной межжелудочковой перегородки (ТМЖП) ($p=0,04$, $r=0,4$), частотой встречаемости инфаркта миокарда (ИМ) ($p=0,046$, $r=0,37$) и частотой встречаемости мутации MTRR ($p=0,034$, $r=0,43$), что может приводить к более выраженным процессам ремоделирования миокарда левого желудочка и, следовательно, утяжелять течение ИБС, приводить к декомпенсации ХСН и увеличивать частоту развития фибрилляции предсердий (ФП) и ИМ.

Несмотря на то что в мировой практике молекулярно-генетический анализ не используется в качестве скринингового, действительность показывает, что вопрос о превентивной диагностике факторов риска развития ИБС, декомпенсации ХСН, развития ФП и ИМ не может решаться без генетического тестирования пациентов с целью выявления наследственной предрасположенности к тромбозам. Нами показано, что эти вопросы не могут быть решены и при тестировании ограниченного числа наиболее изученных генов, считающихся безусловными и строгими маркерами

наследственной тромбофилии (FV, FII, MTHFR-C677T), тем более что наиболее часто встречающиеся мутации MTRR, PAI, VII фактор и фибриноген бета чаще всего вызывают нарушения ритма у пациентов, увеличивают частоту развития инфаркта миокарда и усиливают процессы ремоделирования миокарда левого желудочка, особенно при полигенных мутациях. Также не должна без внимания оставаться и проблема дисфункции щитовидной железы в связи с возможным пролиферативным действием повышенного уровня тиреотропного гормона на миокард ЛЖ с развитием его выраженной гипертрофии и ремоделирования с утяжелением течения сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В. С. Генетические основы предрасположенности к некоторым частым мультифакториальным заболеваниям // Медицинская генетика. — 2004. — Т. 3. — С. 102–112.
2. Баркаган З. С., Костюченко Г. И., Котовщикова, Е. Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражений и тромбирования кровеносных сосудов // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2002. — № 1. — С. 65–71.
3. Шевела А. И., Севостьянова К. С., Новикова Я. В., Воронина Е. Н. Основные тенденции распределения протромботических полиморфизмов генов у пациентов с флеботромбозами г. Новосибирска // Экология человека 2010. — № 7. — С. 36–41.
4. Ioannidis, I. P. Genetic associations: false or true? // Trend Mol. Med. — 2003. — V.9. — № 4. — P.136–138.
5. Kucukarabaci B., Gunes H. V., Ozdemir G. et al. Investigation of Association between Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 (PAI-1) Gene 4G/5G Polymorphism Frequency and Plasma PAI-1 Enzyme Activity in Patients with Acute Stroke // Genetic Testing. — 2008. — № 12: 443–451.
6. Miao C. H., Leytus, S. P., Chung D. W., Davie E. W. Liver-specific expression of the gene coding for human factor X, a blood coagulation factor // J Biol Chem. — 1992; 267: 11: 7395–7401.
7. WHO Global InfoBase. URL: <http://infobase.who.int>.

А. А. ПЕРЕСЫПКИНА, В. О. ГУБАРЕВА, Е. А. ЛЕВКОВА, А. С. ШАБЕЛЬНИКОВА, М. В. ПОКРОВСКИЙ

КОРРЕКЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АНГИОПАТИИ СЕТЧАТКИ ПО ГИПЕРТОНИЧЕСКОМУ ТИПУ МИНОКСИДИЛОМ, СИЛДЕНАФИЛОМ

Кафедра фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», медицинский институт, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85; тел.: 8 (4722) 30-13-73, +7 (903) 885-86-19; e-mail: peresyapkina_a@bsu.edu.ru

Для изучения ретинопротективных свойств фармакологических агентов была разработана модель ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу на фоне введения N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 12,5 мг/кг массы тела крысы в течение 28 суток. Исследовано ретинопротективное действие миноксидила в дозе 0, 5 мг/кг, силденафила в дозе 0,5 мг/кг и дистантного ишемического preconditionирования (ДИП) на модели ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу у крыс линии Wistar. Выявлено, что миноксидил в дозе 0,5 мг/кг предотвращает развитие ишемических повреждений и сосудистых изменений сетчатки по гипертоническому типу в большей

степени, чем силденафил и ДИП. Обнаруженные ретинопротективные эффекты подтверждены результатами офтальмоскопии, лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Отсутствие положительной динамики в группах с введением глибенкламида в дозе 5 мг/кг подтверждает ключевую роль АТФ-зависимых калиевых каналов в механизме реализации прекондиционирования.

Ключевые слова: ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу, фармакологическое прекондиционирование, миноксидил, силденафил.

A. A. PERESYPKINA, V. O. GUBAREVA, E. A. LEVKOVA, A. S. SHABELNIKOVA, M. V. POKROVSKI

CORRECTION OF EXPERIMENTAL RETINAL ANGIOPATHY OF HYPERTENSIVE TYPE BY MINOXIDIL, SILDENAFIL

Department of Pharmacology Belgorod State National Research University, Medical Institute, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85; tel. 8 (4722) 30-13-73, +7 (903) 885-86-19; e-mail: peresyphkina_a@bsu.edu.ru

Abstract. For the study of retinoprotective properties of pharmacological agents a model of retinal angiopathy of hypertensive type was created against the background of N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) administration in a dose 12.5 mg/kg rat body weight for 28 days. We studied the retinoprotective effects of minoxidil in a dose 0.5 mg/kg, sildenafil in a dose 0.5 mg/kg and distant ischemic preconditioning (DIP) on a model of retinal angiopathy of hypertensive type in Wistar rats. The experiment showed that minoxidil in a dose 0.5 mg/kg prevented the development of ischemic damage and retinal vascular changes of hypertensive type to a greater extent than sildenafil and DIP. The observed retinoprotective effects are confirmed by ophthalmoscopy, laser Doppler flowmetry (LDF). The lack of positive dynamics in experimental groups with the introduction of glibenclamide in a dose 5 mg/kg confirms the key role of ATP-dependent potassium channels in the mechanism of realization of preconditioning.

Keywords: retinal angiopathy of hypertensive type, pharmacological preconditioning, minoxidil, sildenafil.

Введение

Артериальная гипертензия, существуя длительно, приводит к возникновению серьезных осложнений со стороны так называемых органов-мишеней (почки, сердце, головной мозг, сетчатка). Изменения органа зрения при повышенном артериальном давлении среди других проявлений этой патологии занимают особое место [1].

У 63 % больных гипертонической болезнью имеются признаки гипертензивной ангиопатии [2]. Говоря о патогенезе гипертензивной ретинопатии, следует отметить три главных фактора: сужение и повышение проницаемости сосудов, а также артериосклероз. Выраженное сужение артериол из-за спазма их стенок происходит в ответ на повышение уровня артериального давления. Наличие кровоизлияний на поверхности сетчатки обусловлено разрывами капилляров в слое нервных волокон сетчатки в зоне заднего полюса глаза [9].

Вышеперечисленные изменения в сетчатке, безусловно, ведут к нарушению кровоснабжения и развитию ишемических состояний, которые можно корректировать путем фармакологического прекондиционирования. Феномен ишемического прекондиционирования реализуется в итоге за счет активации АТФ-зависимых калиевых каналов. Являясь конечным эффектором прекондиционирования, АТФ-зависимые калиевые каналы вызывают гиперполяризацию клеточной мембраны, а также запускают систему оксида азота и ряд антиапоптотических механизмов [7, 8].

С нашей точки зрения, одними из наиболее перспективных препаратов, обладающих эффектом фармакологического прекондиционирования и не изученных в качестве ретинопротекторов, являются миноксидил и силденафил.

В связи с вышесказанным следует отметить актуальность изучения ретинопротективных эффектов миноксидила, силденафила на модели ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу.

Цель исследования: повышение эффективности фармакологической коррекции ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу с использованием фармакологического прекондиционирования миноксидилом, силденафилом.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Wistar массой 225–275 г. Для исследования взяты крысы без внешних признаков заболевания, прошедшие карантинный режим.

Операции и другие манипуляции на крысах проводились в условиях общего обезболивания при внутрибрюшинном (в/б) введении водного раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг массы крысы.

L-NAME (неселективный блокатор NO-синтаз) вводили в дозе 12,5 мг/кг/сут в течение 28 суток в/б ежедневно для моделирования ангиопатии сетчатки на фоне артериальной гипертензии.

ДИП проводили 10-минутным пережатием бе-

дренной артерии путем наложения жгута на проксимальную треть бедра за 40 мин до введения L-NAME в нечетные дни эксперимента.

Миноксидил вводили внутривенно (в/в) в дозе 0, 5 мг/кг за 60 минут до введения L-NAME в нечетные дни эксперимента (каждые 48 ч). Данная доза миноксидила выбрана нами, исходя из литературных данных по фармакологическому preconditionированию миноксидилом [4, 5]. Данное введение препарата объясняется возможным уменьшением выраженного гипотензивного действия, в связи с коротким периодом полувыведения (4 часа) и более длительным (48 часов) периодом preconditionирующего действия [10].

Силденафил вводили в/б в дозе 0, 5 мг/кг за 30 минут до введения L-NAME в нечетные дни эксперимента. Данная доза выбрана нами, исходя из обзора литературных данных по исследованию возможностей коррекции силденафилом ишемических-реперфузионных повреждений различных органов и тканей [6, 11, 12].

Глибенкламид, блокатор АТФ-чувствительных калиевых каналов, вводили в/в в дозе 5 мг/кг за 90 мин до введения L-NAME в нечетные дни эксперимента.

Для измерения кровяного давления у крыс (на хвосте) применена система неинвазивного измерения кровяного давления у небольших животных NIBP200 в составе комплекса Biopac-systems MP-150.

Для исследования глазного дна у экспериментальных животных применена прямая офтальмоскопия на 29-е сутки эксперимента (офтальмоскоп Vx a Neitz, Япония). Для расширения зрачка ис-

пользовали глазные капли «Ирифрин» 2,5 %. Офтальмоскоп приближали к глазу крысы и направляли в него пучок света с расстояния 0,5–2 см для получения четкого изображения картины глазного дна. При неясном изображении глазного дна поворотом диска офтальмоскопа подбирали линзу, дающую четкие изображения деталей глазного дна. Для увеличения применяли линзу Osher MaxField 78D модель OI-78M.

Для последующей статистической обработки степень изменений, обнаруженных при офтальмоскопии, подвергали ранжированию (таб. 1).

Измерение уровня микроциркуляции в сетчатке крыс осуществляли методом ЛДФ после исследования глазного дна. Регистрацию осуществляли при помощи программно-аппаратного комплекса Biopac-systems MP-150 и датчика игольчатого типа TSD-144 (США) при помощи программы AcqKnowledge 4.2. После наркотизации животного оценку уровня микроциркуляции осуществляли в десяти точках по окружности глазного яблока, длительность записи показаний уровня микроциркуляции в одной точке составляла 20 с. Из результатов уровня микроциркуляции в каждой точке выводили среднее, которое принимали за показатель уровня микроциркуляции в сетчатке у данного экспериментального животного. Показатель микроциркуляции в группе животных рассчитывали, как среднее из значений, полученных у каждого животного в группе [3].

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро – Уилка. В случае

Таблица 1

Методика интегральной полуколичественной оценки изменений глазного дна, обнаруженных при офтальмоскопии (в рангах)

Совокупности признаков изменений глазного дна	Ранги
Диск зрительного нерва круглой или овальной формы и выделяется на фоне глазного дна бледно-розовым цветом. Границы диска зрительного нерва четкие. Он лежит в плоскости сетчатой оболочки. Из середины диска зрительного нерва выходят центральные сосуды сетчатой оболочки. Анастомозов сосудов сетчатой оболочки не имеют. Вены и артерии прямолинейны, калибр равномерный, извитости нет. Общий фон розовый.	0
Ангиопатия. Симптом Салюса – Гунна I. Характеризуется наличием на глазном дне склероза сосудов сетчатки и «феномена перекреста», который возникает за счет вдавления артерии в месте ее перекреста с расширенной веной. Расширение вены по обе стороны перекреста. Симптом Гвиста – расширение и штопорообразная извитость венул, расположенных вокруг желтого пятна сетчатки; наблюдается при гипертонической болезни.	1
Ангиосклероз. Симптом медной проволоки – желтоватый отблеск артерий сетчатки; признак гипертонической ангиопатии сетчатки. Симптом Салюса – Гунна II – образование вздутия в области перекреста артерии и расширенной вены.	2
Симптом Салюса – Гунна III – исчезновение вены на месте перекреста из-за образования ею дугообразного изгиба, погружающегося вглубь ткани сетчатки. Симптом серебряной проволоки. Повышение проницаемости сосудов.	3
Ретинопатия. «Ватные» экссудаты. Кровоизлияния. В макулярной зоне могут быть отложения твердого экссудата в виде фигуры звезды.	4
Гипертензивная нейроретинопатия. Выраженная деколорация диска зрительного нерва. Отек диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки. Множественные кровоизлияния и очаги «ватного» экссудата, свидетельствующие о нарастании ишемии.	5

нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). В случаях ненормального распределения были рассчитаны медиана (Me) и квартильный размах (QR). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t -критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна – Уитни) методами в зависимости от типа распределения. Различия были определены при 0,05 уровне значимости. Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0.

Результаты исследования и обсуждение

Нами разработана модель ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу, патогенез которой связан с развитием артериальной гипертензии у крыс на фоне ежедневного в/б введения L-NAME в дозе 12,5 мг/кг/сут в течение 28 суток (САД 204,8 мм рт.ст., ДАД 164,2 мм рт.ст. в группе с патологией; САД 139,2 мм рт.ст., ДАД 104,2 мм рт.ст. в группе intactных, $p < 0,05$). 28 суток для крысы Wistar соответствуют 3,5 годам для человека. За это время у человека на фоне артериальной гипертензии формируются сосудистые изменения сетчатки по гипертоническому типу.

Для изучения ретинопротективного действия миноксидила, силденафила в сравнении с ДИП на модели ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу в эксперимент вошли следующие группы: первая группа ($n=10$) – группа intactных животных, вторая ($n=10$) – группа с моделированием ангиопатии сетчатки (контроль), третья ($n=10$) – с коррекцией патологии миноксидилом, четвертая ($n=10$) – с коррекцией патологии силденафилом, пятая ($n=10$) – с коррекцией патологии ДИП, шестая ($n=10$) – с введением глибенкламида и моделированием ангиопатии сетчатки, седьмая ($n=10$) – с введением глибенкламида и коррекцией патологии миноксидилом, восьмая ($n=10$) – с введением глибенкламида и коррекцией патологии силденафилом, девятая ($n=10$) – с введением глибенкламида и коррекцией патологии ДИП.

В соответствии с протоколом исследования на 29-е сутки эксперимента осуществляли наркотизацию животных (раствор хлоралгидрата в/б 300 мг/кг). Далее проводили офтальмоскопию, оценку уровня микроциркуляции в сетчатке методом ЛДФ.

Пример офтальмоскопии глазного дна intactного животного представлен на рис. 1, животного с ангиопатией сетчатки по гипертоническому типу на рис. 2.

Исследование глазного дна при проведении офтальмоскопии выявило, что моделирование ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу на фоне введения L-NAME в течение 28 суток приводит к выраженным сосудистым изменениям сетчатки и признакам ишемического повреждения. Интегральная оценка показала, соот-

Рис. 1. Пример офтальмоскопии глазного дна intactной крысы Wistar. Диск зрительного нерва круглой или овальной формы и выделяется на фоне глазного дна бледно-розовым цветом. Границы диска зрительного нерва четкие. Он лежит в плоскости сетчатой оболочки. Из середины диска зрительного нерва выходят центральные сосуды сетчатой оболочки. Анастомозов сосудов сетчатой оболочки не имеют. Вены и артерии прямолинейны, калибр равномерный, извитости нет. Общий фон розовый.

Рис. 2. Пример офтальмоскопии глазного дна крысы Wistar с ангиопатией сетчатки по гипертоническому типу. Диск зрительного нерва круглой или овальной формы и выделяется на фоне глазного дна розовым цветом. Границы диска зрительного нерва четкие. Вены полнокровны, извиты на периферии. Артерии сужены, слегка извиты. Сетчатка бледновата (ишемизирована), прилежит. Кровоизлияний нет. Симптом Салюса – Гунна I-III (показан стрелкой).

ветственно, 0 и 3 балла для intactных крыс и с ангиопатией сетчатки по гипертоническому типу (таб. 2).

Таблица 2

**Интегральная оценка изменений
глазного дна, обнаруженных
при офтальмоскопии (баллы 0-5; n=10)**

Экспериментальные группы	Комплексная оценка в баллах
Интактные	0
С моделированием ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу	3*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных.

Уровень микроциркуляции в сетчатке интактных животных составил $743,6 \pm 20,9$ п. е. После моделирования патологии в группе животных на 29-е сутки уровень микроциркуляции составил $431,4 \pm 13,8$ п. е., что меньше значения в группе интактных животных на 42 %. Данные ЛДФ, полученные в группе контроля, достоверно отличаются от показателей в группе интактных животных ($p < 0,05$) и подтверждают формирование ишемии при моделировании ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу.

Данные, полученные при проведении офтальмоскопии, интегральной оценки изменений глазного дна, ЛДФ в группах интактных животных и контроля, подтверждают адекватность предложенной модели ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу на крысах Wistar для проведения дальнейших исследований ретинопротективных свойств фармакологических агентов.

Далее проводили офтальмоскопию в группах экспериментальных животных. Пример офтальмоскопии глазного дна крысы на фоне коррекции ангиопатии сетчатки миноксидилом представлен на рис. 3.

Пример офтальмоскопии глазного дна крысы на фоне коррекции патологии силденафилом представлен на рис. 4.

На фоне коррекции ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу ДИП на 29-е сутки эксперимента диск зрительного нерва был круглой или овальной формы и выделялся на фоне глазного дна розовым цветом. Границы диска зрительного нерва четкие. Он находился в плоскости сетчатой оболочки. Наблюдались небольшой ангиоспазм, «феномен перекреста», симптом Салюса – Гунна I, II, расширение вены по обе стороны перекреста. Вены извиты на периферии. Общий фон слегка бледноватый.

Интегральная оценка изменений глазного дна в экспериментальных группах с коррекцией патологии, обнаруженных при офтальмоскопии, представлена в таб. 3.

Таким образом, результаты исследований глазного дна при проведении офтальмоскопии и интегральной оценки изменений глазного дна в группах животных с коррекцией миноксидилом,

Рис. 3. Пример офтальмоскопии глазного дна крысы Wistar на фоне коррекции патологии миноксидилом в дозе 0,5 мг/кг на 29-е сутки эксперимента. Диск зрительного нерва круглой или овальной формы и выделяется на фоне глазного дна бледно-розовым цветом. Границы диска зрительного нерва четкие. Он лежит в плоскости сетчатой оболочки. Анастомозов сосудов сетчатой оболочки не имеют. Вены и артерии прямолинейны, извитости нет. Вены слегка расширены на периферии. Общий фон розовый, не ишемизированный.

Рис. 4. Пример офтальмоскопии глазного дна крысы Wistar на фоне коррекции патологии силденафилом в дозе 0,5 мг/кг на 29-е сутки эксперимента. Диск зрительного нерва круглой или овальной формы и выделяется на фоне глазного дна бледно-розовым цветом. Границы диска зрительного нерва четкие. Он лежит в плоскости сетчатой оболочки. Наблюдается небольшой ангиоспазм, «феномен перекреста», симптом Салюса–Гунна I (показан стрелкой). Вены извиты на периферии. Общий фон слегка бледноватый.

силденафилом, ДИП обнаружили выраженное ретинопротективное действие миноксидила в дозе

Таблица 3

Влияние миноксидила, силденафила и ДИП на комплекс изменений глазного дна, обнаруженных при офтальмоскопии, при моделировании ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу (n=10)

Экспериментальные группы	Комплексная оценка в баллах
Интактные	0
С моделированием ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу (контроль)	3*
Контроль + миноксидил, 0,5 мг/кг	0-1
Контроль + силденафил, 0,5 мг/кг	1
Контроль + ДИП	2*
Контроль + глибенкламид, 5 мг/кг	3*
Контроль + миноксидил, 0,5 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	2-3*
Контроль + силденафил, 0,5 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	3*
Контроль + ДИП + глибенкламид, 5 мг/кг	3*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных.

Таблица 4

Уровень микроциркуляции в сетчатке крыс на 29-е сутки эксперимента ($M \pm m$; n=10), п. е.

Экспериментальные группы	Уровень микроциркуляции
Интактные	743,6 $\pm$ 20,9y
С моделированием ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу (контроль)	431,4 $\pm$ 13,8*
Контроль + миноксидил, 0,5 мг/кг	730,5 $\pm$ 15,9y
Контроль + силденафил, 0,5 мг/кг	605,1 $\pm$ 19,8*y
Контроль + ДИП	510,8 $\pm$ 16,5*y
Контроль + глибенкламид, 5 мг/кг	439,4 $\pm$ 14,5*
Контроль + миноксидил, 0,5 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	436,2 $\pm$ 12,9*
Контроль + силденафил, 0,5 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	441,4 $\pm$ 15,8*
Контроль + ДИП + глибенкламид, 5 мг/кг	430,6 $\pm$ 13,2*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; y – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

0,5 мг/кг, превосходящее силденафил в дозе 0,5 мг/кг и ДИП, заключающееся в уменьшении ишемических повреждений в сетчатке и сосудистых изменений по гипертоническому типу, которые отмечались у контрольной группы. Интегральная оценка показала соответственно 0–1,1 и 2 балла для групп животных с коррекцией миноксидилом, силденафилом и ДИП.

Введение глибенкламида в дозе 5 мг/кг за 90 мин до введения L-NAME в нечетные дни эксперимента приводило к полному устранению положительных эффектов при коррекции ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу миноксидилом, силденафилом, ДИП, что подтверждает реализацию протективных эффектов за счет участия АТФ-зависимых калиевых каналов.

Оценку уровня микроциркуляции в сетчатке в экспериментальных группах осуществляли после проведения офтальмоскопии методом ЛДФ на 29-е сутки эксперимента. Результаты представлены в таб. 4.

Уровень микроциркуляции в сетчатке интактных крыс составил 743,6 $\pm$ 20,9 п.е. После моделирования патологии в группе животных на 29-е сутки эксперимента уровень микроциркуляции составил 431,4 $\pm$ 13,8 п. е., что достоверно отли-

чается от значения в группе интактных животных ($p < 0,05$). На фоне коррекции патологии миноксидилом уровень микроциркуляции в сетчатке составил 730,5 $\pm$ 15,9 п. е., что достоверно отличается от значения в группе контроля ($p < 0,05$) и стремится к значению в группе интактных животных. На фоне коррекции патологии силденафилом уровень микроциркуляции в сетчатке составил 605,1 $\pm$ 19,8 п. е., что достоверно отличается от значения в группе контроля ($p < 0,05$) и от значения в группе интактных животных ($p < 0,05$). На фоне коррекции ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу ДИП уровень микроциркуляции в сетчатке составил 510,8 $\pm$ 16,5 п.е., что достоверно отличается от значения в группе с патологией ($p < 0,05$) и от значения в группе интактных крыс ($p < 0,05$).

При введении глибенкламида в/ж в дозе 5 мг/кг улучшения кровотока в сетчатке не наблюдалось ни в одной из экспериментальных групп с коррекцией патологии – значения уровня микроциркуляции достоверно не отличались от значений в группе контроля. Данный факт подтверждает реализацию протективных эффектов миноксидила, силденафила и ДИП за счет участия АТФ-зависимых калиевых каналов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савина Ю.Н., Долгих В.В., Погодина А.В. и др. Ранние проявления гипертонической ангиохориоретинопатии у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией // Офтальмохирургия. – 2014. – № 3. – С. 48–52.
2. Степушина О.А., Большунов А.В. Сочетанное использование калиброметрии сосудов сетчатки, адаптивной оптики и флюоресцентной ангиографии в ранней диагностике и мониторинге диабетической ангиоретинопатии и гипертонической ангиопатии. // Вест. офтальмологии. – 2011, – № 2. – С. 29.
3. Электрофизиологические и гистоморфометрические изменения в сетчатке крыс при фармакологическом preconditionировании эритропозитном, никорандилом на модели ишемии-реперфузии глаза [Текст] / А. А. Пересыпкина, М. В. Покровский, А. С. Шабельникова [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – № 11-1 (182), вып. 26-1. – С. 113-117.
4. Эффекты фармакологического preconditionирования никорандилом и миноксидилом в хирургии / И.М. Колесник, М.В. Покровский, В.А. Лазаренко, Д.А. Ефременкова // Кубан. науч. мед. вестн. – 2012. – № 3 (132). – С. 86-88.
5. Das B., Sarkar C. Is the sarcolemmal or mitochondrial K (ATP) channel activation important in the antiarrhythmic and cardioprotective effects during acute ischemia/reperfusion in the intact anesthetized rabbit model? Life Sci. 2005 Jul 29;77 (11). P. 1226-1248.
6. Functional and Structural Evaluation of Sildenafil in a Rat Model of Acute Retinal Ischemia/Reperfusion Injury / Ezra-Elia R, Alegro da Silva G, Zanoni DS [et al.] // Curr Eye Res. – 2016 Jul; 15: 1–10.
7. Halestrap, A.P. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion: a target for cardioprotection / A.P. Halestrap, S.J. Clarke, S.A. Javadov // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 61. – P. 372-385.
8. Ischemic preconditioning blocks BAD translocation, Bcl-xL cleavage, and large channel activity in mitochondria of postischemic hippocampal neurons / T. Miyawaki, T. Mashiko, D. Ofengeim [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol. 105. – P. 4892–4897.
9. Khurana A.R., Khurana B., Chauhan S., et al. Hypertensive retinopathy an overview // Haryana J. Ophthalmol. – 2014. – Vol. VII. – P. 64–66.
10. Molecular determinants for the activating/blocking actions of the 2H-1, 4-benzoxazine derivatives, a class of potassium channel modulators targeting the skeletal muscle KATP channels / D. Tricarico, A. Mele, G.M. Camerino [et al.] // Mol. Pharmacol. – 2008. – Vol. 74, № 1. – P. 50–58.
11. Sildenafil obviates ischemia-reperfusion injury-induced acute kidney injury through peroxisome proliferator-activated receptor γ agonism in rats / Mohey V, Singh M, Puri N [et al.] // J Surg Res. – 2016 Mar; 201(1): 69–75.
12. Sildenafil Protects against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury Following Cardiac Arrest in a Porcine Model: Possible Role of the Renin-Angiotensin System / Wang G, Zhang Q, Yuan W [et al.] // Int J Mol Sci. – 2015 Nov; 12;16 (11): 27015–31.

Поступила 24.10.2016

О. С. ПОЛУНИНА¹, Е. И. МЯСОЕДОВА³, И. В. СЕВОСТЬЯНОВА¹, И. А. КУДРЯШЕВА²,
Л. П. ВОРОНИНА¹

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: СВЯЗЬ С ОСОБЕННОСТЯМИ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВО-АРТЕРИАЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

¹ Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета и

² кафедра гигиены медико-профилактического факультета с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121; e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru

³ ГБУЗ АО «Приволжская районная больница», Россия, 414018, г. Астрахань, ул. Александрова, 9; тел. 8 (917) 179-09-76; e-mail: k.kopnina@yandex.ru

Данное исследование проведено с целью оценить частоту возникновения легочной гипертензии у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и сохраненной фракцией выброса и рассчитать риск ее возникновения в зависимости от степени нарушения левожелудочково-артериального взаимодействия. Обследовано 130 пациентов с ишемической кардиомиопатией (средний возраст – 57,3±2,1 года) и 110 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и сохраненной фракцией выброса (средний возраст – 56,1±1,7 года). Всем пациентам проводилась доплерэхокардиография по стандартной методике. Полученные результаты демонстрируют взаимосвязь между уровнем систолического давления в легочной артерии и степенью нарушения левожелудочково-артериального взаимодействия. Риск развития легочной гипертензии по мере нарушения левожелудочково-артериального взаимодействия возрастает.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, левожелудочково-артериальное взаимодействие, легочная гипертензия.