

О.О. Мойбенко, М.Я. Юзьків, В.І. Азаров

Дослідження реакцій коронарних судин неішемізованого міокарда за умов експериментальної гострої ішемії-реперфузії

Исследовали реакции коронарных сосудов в неишемизированных (“интактных”) участках миокарда при моделировании локальной острой ишемии и реперфузии миокарда, а также изучали возможные механизмы таких реакций, в частности NO-зависимых, в условиях опытов, максимально приближенных к физиологическим. Показано, что заклинивание ветви коронарной артерии второго порядка искусственным эмболом приводит к расширению коронарных сосудов “интактных” участков миокарда. При изучении механизмов этой дилататорной реакции установлено, что ни блокада продукции простаноидов (индометацин), ни АТФ-зависимых калиевых каналов (глибенкламид), ни атропинизация или ваготомия не предупреждали расширение коронарных сосудов в неишемизированных участках сердца. В то же время блокада продукции NO путем введения L-NNA (50 мг/кг) полностью изменяла дилататорную реакцию сосудов сердца при локальной окклюзии мелкой ветви, сопротивление коронарных сосудов временно повышалось. Таким образом, наиболее достоверным механизмом описанной реакции сосудов сердца является NO-зависимый механизм.

ВСТУП

Розмір зони некрозу при гострій ішемії та інфаркті міокарда визначається розміром ішемізованого міокарда, так званої “зони ризику” і тривалістю його ішемії, а також станом коронарного та колатерального кровотоку в неішемізованій ділянці серця. Але незважаючи на те, що останній фактор відіграє найважливішу роль у компенсації діяльності серця при інфаркті міокарда та в прогнозі захворювання, характер і механізми змін коронарного кровотоку в неішемізованих ділянках міокарда вивчені недостатньо. З одного боку, існують відомості про те, що при гострій ішемії та інфаркті міокарда вже через декілька хвилин спостерігається спазм коронарних судин неішемізованої зони, який може зберігатися протягом багатьох го-

дин [10], з іншого боку, коронарний судинний опір в неішемізованих ділянках міокарда при гострій локальній ішемії зменшується [2], а кровотік – збільшується [3]. На користь останнього свідчить також серія досліджень оклюзії коронарного судинного русла мікроемболами розміром менше ніж 300 мкм. Показане збільшення коронарного кровотоку при мікроемболії 16-30% судинного русла серця [8 – 10]. Автори вважають, що значну роль у розвитку гіперемічної реакції при мікроемболії відіграє вивільнення аденозину з ішемізованих ділянок міокарда. Водночас при оклюзії досить великої коронарної судини у собак Daher E. і співавт. [7] не відмічали суттєвих змін кровотоку в неішемізованих ділянках серця, тоді як “коронарний резерв”, який визначається

за допомогою введення великих доз аденозину, різко зменшувався, причому тим більше, чим більшою була ішемізована ділянка серця. Значні протиріччя даних різних авторів зумовлені тією обставиною, що більшість досліджень коронарного кровотоку в неішемізованих ділянках проведено на тваринах з відкритою грудною порожниною, при штучній вентиляції легень, що в свою чергу істотно могло вплинути на реактивність коронарних судин.

Мета нашої роботи – дослідження реакцій коронарних судин у неішемізованих (“інтактних”) ділянках серця при моделюванні гострої ішемії міокарда за умов максимально наближених до фізіологічних, а також вивчення можливих механізмів таких реакцій, зокрема NO-залежних.

МЕТОДИКА

Нами використана методика відтворення гострої ішемії міокарда, яка дозволяє під час дослідів на собаках без розкриття грудної порожнини реєструвати тонус коронарних судин в неішемізованій зоні міокарда. Це метод одночасної катетеризації та емболізації однієї з магістральних гілок лівої коронарної артерії, як правило огинаючої гілки (рис.1). Метод детально описаний раніше [1]. В експериментах, які здійснювали під хлоралозо-уретановим наркозом (0,07 і 0,7 г/кг), використовували безпородних собак, масою 13 – 21 кг. Після введення гепарину (500 од./кг) катетеризували порожнину лівого шлуночка (ЛШ) через ліву сонну артерію і магістральну гілку лівої коронарної артерії через праву сонну артерію. Металевий катетер (K_1), що знаходився в коронарній артерії, використовували для аутоперфузії цієї судини постійним об'ємом крові або при сталому перфузійному (артеріальному) тиску. В першому випадку по-

казником змін опору коронарних судин був перфузійний тиск, в другому – об'ємна швидкість коронарного кровотоку, яку вимірювали за допомогою електромагнітного флуометра “Nichon Kodon” (Японія) на ділянці плечова артерія – коронарний катетер. Проведення пластикового зонда (0,5 – 0,8 мм у діаметрі) з потовщенням на кінці (1,5 – 1,7 мм у діаметрі) – штучного ембола, що знаходився в просвіті металевого катетера, в перфузовану магістральну коронарну судину, призводило до перекриття однієї з гілок другого порядку (положення 2 на рис.1) та розвитку ішемії в зоні міокарда, яка постачається кров'ю через цю гілку. Заклинювання судини та виникнення ішемії контролювали за виникненням ішемічних змін на ЕКГ.

Адекватний кровотік в судинах, розташованих проксимальніше заклиненої артерії, між точками 1 та 2 підтримували помпою з постійним викидом (Н) крізь направляючий металевий катетер (K_1). Післяішемічну реперфузію міокарда здійснювали підтягуванням пластикового зонда з положення 2 у положення 1.

Системний артеріальний тиск (САТ) і коронарний перфузійний тиск (КПТ) вимірювали за допомогою електроманометрів на струминному самописці фірми «Eleta-Siemens», (Німеччина). За допомогою спеціалізованого обчислювального пристрою “on line” першу похідну тиску в порожнині ТЛШ – dP/dt , та індекс скоротливості міокарда (IC) – $(dP/dt_{max})/P_p$, де dP/dt_{max} - максимум першої похідної ТЛШ, а P_p – тиск, який розвивається у лівому шлуночку в момент максимуму dP/dt за винятком діастолічного тиску.

Після введення катетера зі штучним емболом у коронарну судину (ретроградно через праву сонну артерію) взаємне розміщення катетера та штучного ембола представлено на рис.1 (положення 1). У цей момент проводили перфузію коронар-

ної судини кров'ю помпою (Н) з постійною витратою крові (резистографія) або кров у внутрішній катетер подавали з артеріальної судини (плечової артерії) через витратомір (ЕМВ). Через 10 – 15 хв після катетеризації та стабілізації показників кровообігу штучний ембол просовували в положення 2 до заклинювання просвіту

однієї з вторинних гілочок магістральної гілки лівої коронарної артерії. Дослідження проводили в двох варіантах дослідів. По-перше, це – короткочасна ішемія міокарда, яку досягали введенням штучного ембола в коронарну артерію в положення 2 і видаленням його в положення 1 через 1 – 1,5 хв, по-друге, тривала ішемія міокарда,

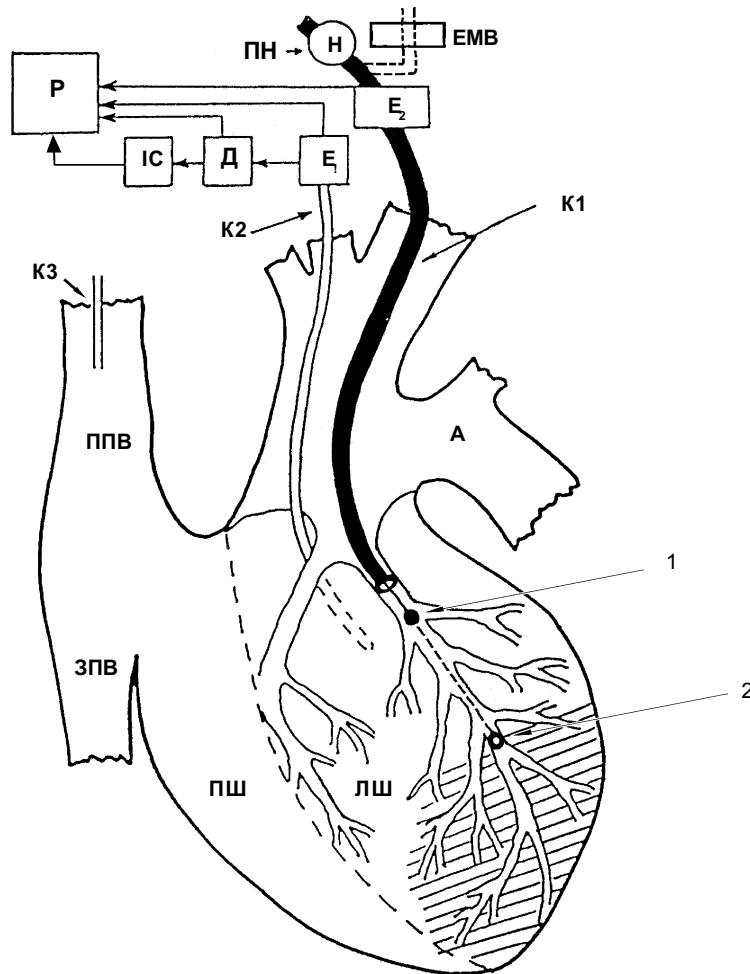


Рис. 1. Схема експерименту з катетеризацією, перфузією та емболізацією огинаючої гілки лівої коронарної артерії та реєстрацією показників кардіодинаміки. Дослід з моделюванням ішемії-реперфузії міокарда у тварин без розкриття грудної порожнини.

Ао – аорта, ППВ, ЗПВ – передня та задня порожнисті вени, ПШ – правий шлуночок, ЛШ – лівий шлуночок, ПН – перфузійна помпа зі сталим об'ємом, ЕМВ – електромагнітний витратомір, К1 – металевий катетер для катетеризації та перфузії огинаючої гілки лівої коронарної артерії, К2 – катетер для вимірювання тиску в порожнині лівого шлуночка, КЗ – катетер для внутрішньовенної інфузії препаратів, Е 1,2 -електроманометри, Д – диференціатор, ІС – прилад для реєстрації індексу скоротливості, Р – реєструючий прилад. 1 – штучний ембол у вихідній позиції, 2 штучний ембол у позиції оклюзії гілки коронарної артерії. Заштрихована ділянка – зона ішемії міокарда.

з використанням того ж методу, але видалення ембола проводили через 1,5 год; реперфузія тривала протягом 3 год.

Тварин було поділено на шість груп: 1-ша – контрольна; 2-га – з введенням блокатора АТФ-залежних калієвих каналів – глібенкламід (250 мкг, внутрішньокоронарно, “Sigma”, США); 3-я – інгібування активності циклооксигенази та продукції простагліцину (індометацин 10 мг/кг внутрішньовенно, “Sigma”, США); 4-та – інгібування активності нітрикоксидсинтази (NOS) за допомогою введення неселективного блокатора N- ω -nitro-L-аргініну – L-NNA (50 мг/кг внутрішньовенно, “Sigma”, США); 5-та – блокада м-холінорецепторів атропіну сульфатом (0,5 мг/кг внутрішньовенно); 6-та – двобічна ваготомія. Всі препарати вводили за 15 – 20 хв до заклинювання. Ваготомію проводили за 10 хв до заклинювання.

Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням критерію t Стьюдента. Статистично достовірними вважалися результати, для яких $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Просування штучного ембола з положення 1 в положення 2 (див.рис. 1) і заклинювання дрібної гілки коронарної артерії супроводжувалися негайним зниженням перфузійного тиску в судинах, що розташовані проксимальніше місця оклюзії і постачають кров'ю неішемізовані ділянки міокарда ЛШ. Це за умов наших дослідів (перфузія постійним об'ємом судин, розташованих вище від місця оклюзії) могло свідчити про розширення цих судин. У середньому в 36 дослідах зниження КПП становило $11,4\% \pm 1,2\%$ ($P < 0,05$; рис. 2,а). Аналогічні результати отримано нами в експериментах з реєстрацією кровотоку при незмінному перфузійному тиску (див. рис. 2,б). У 18 із 20 спостережень заклинювання (емболізація) дрібної коронарної

судини призводила до значного підвищення коронарного кровотоку в судині, яка перфузувалася. В середньому коронарний кровотік підвищувався на $20,0 \text{ мл/хв} \pm 4,5 \text{ мл/хв}$ ($P < 0,05$) від вихідного рівня. Як видно з рис. 2 істотних змін САТ, тиску в ЛШ, його першої похідної та інших показників кардіодинаміки, зміни яких могли б пояснити вазомоторну реакцію коронарних судин – вазодилатацію не спостерігалось. Більш того, не відмічено значних змін ЕКГ у I та III відведеннях (див.рис. 2,а). Це пояснювалося, мабуть, тим, що оклюзія була дуже короткочасною; індекс скоротливості міокарда міг навіть дещо підвищуватися (див.рис. 2,б) у період цієї короткочасної оклюзії.

У серії експериментів з реєстрацією коронарного кровотоку в неішемізованому міокарді було встановлено експоненціальну залежність між вихідним рівнем кровотоку та величиною його приросту (рис. 3). Що більшим був вихідний кровотік, то меншим був його приріст і навпаки. Найбільший приріст (30 мл/хв) зафіксовано при найменшому вихідному значенні кровотоку (10 мл/хв), тобто кровотік збільшувався більш як на 200 %.

Таким чином, можна дійти до висновку, що проходження ембола через коронарне судинне русло та його попадання в гілочку коронарної артерії супроводжується зниженням судинного опору резистивних судин, які прилягають до ділянки ішемії, зі збільшенням кровотоку в них. Відносне збільшення кровотоку залежало від його вихідного значення. Ефект розвивався через декілька секунд після просування ембола та заклинювання судини і спостерігався протягом усього періоду заклинювання (1 – 1,5 хв), а зникав після видалення ембола і початку реперфузії ішемізованої ділянки. Слід зауважити, що реакція розширення судин зберігалася і в другому варіанті дослідів з тривалістю ішемії 1,5 год, і тільки з початком репер-

фузії коронарний судинний опір збільшувався.

У разі штучного підвищення коронарного судинного тону в неішемізованих ділянках серця, яке досягалося внутрішньокоронарною інфузією лейкотриєну C_4 (рис. 4), зменшення судинного опору на заклинювання гілки коронарної артерії становило 29,4 %, тобто вдвічі більше порівняно з середнім вихідним зниженням

(11,4% \pm 1,2%). Ще більш цікавою була та обставина, що патологічні зміни на ЕКГ, які свідчили про гіпоксію міокарда в результаті дії лейкотриєну C_4 , зменшувалися після емболії дрібної гілки коронарної артерії. Цей парадоксальний ефект свідчить про те, що заклинювання артерії другого порядку призводить не тільки до розширення судин неішемізованого міокарда, а й до позитивних змін метаболізму в міо-

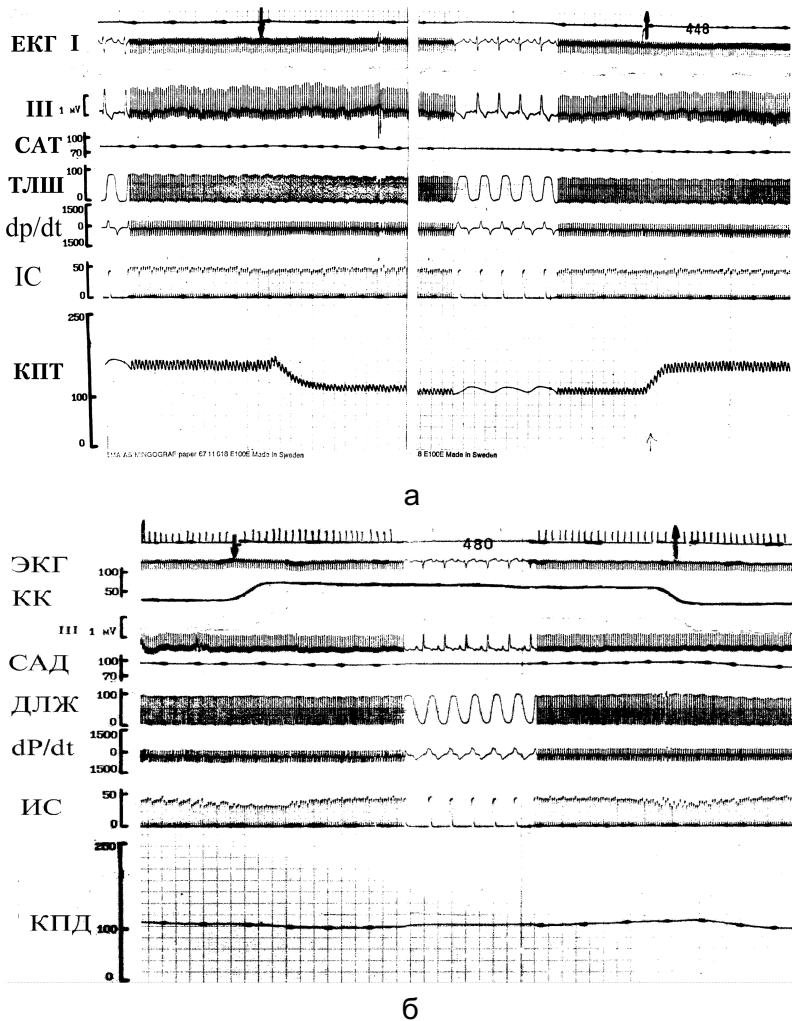


Рис. 2. Вплив оклюзії коронарної судини на коронарний перфузійний тиск (а) і коронарний кровотік (б) в неішемізованому міокарді лівого шлуночка.

Зверху донизу: відмітка часу – 1с; ЕКГ – I, III відведення; КК – коронарний кровотік; САТ – середній артеріальний тиск, (мм рт.ст.); ТЛШ – тиск у лівому шлуночку, (мм рт.ст.); dP/dt – перша похідна ТЛШ (мм рт.ст./с); ИС – індекс скоротливості (с⁻¹); КПТ – коронарний перфузійний тиск (мм рт.ст.); ↓ – введення та ↑ – виведення штучного ембола; перерва в запису 15 с.

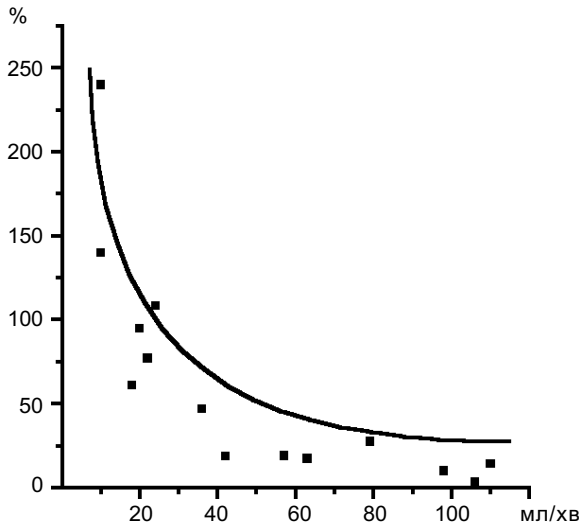


Рис. 3. Співвідношення між вихідним рівнем коронарного кровотоку та його приростом (%) у неішемізованій ділянці лівого шлуночка після емболізації дрібної гілки коронарної артерії.

карді, який прилягає до зони ішемії, а можливо і в усьому серці. Це безумовно може сприяти обмеженню зони ішемії.

Нами проведено п'ять серій дослідів з блокадою можливих механізмів вазодилатації, а саме блокування АТФ-залежних калієвих каналів (глібенкламід), інгібування активності циклооксигенази та продукції простагліцину (індометацин), системного інгібування нітритоксидсинтази (L-NNA). Крім того, проведено блокаду м-холінорецепторів атропіна сульфатом та двосторонню ваготомію. На рис. 5 представлено результати цих експериментів. Показано, що інгібування АТФ-залежних калієвих каналів незначно впливає на дану дилаторну реакцію, а саме розширення коронарних судин становить $7,9\% \pm 2,7\%$, тоді як у контролі це зниження – $11,4\% \pm 1,2\%$.

Після введення індометацину дилаторна реакція посилюється і КПТ зменшується на $20,1 \pm 2,2\%$ при заклинюванні.

Водночас, після інгібування активності NOS за допомогою L-NNA дилатація коронарних судин неішемізованого міокарда повністю зникла. Крім того, в біль-

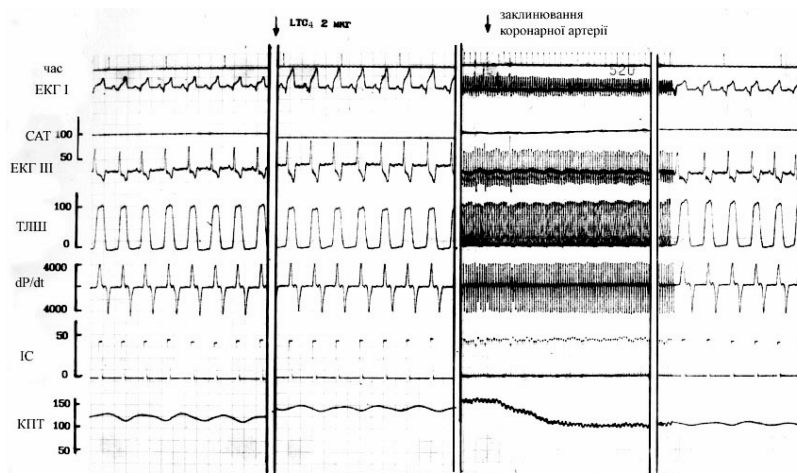


Рис. 4. Ефект введення штучного ембола на ЕКГ, кардіодинаміку та коронарний кровоотік на фоні попереднього звуження коронарних артерій лейкотриеном C_4 (LTC_4).

Зверху донизу: відмітка часу – 1 с, ЕКГ – I відведення; САТ – середній артеріальний тиск (мм рт.ст.); ЕКГ – III відведення; ТЛШ – тиск у лівому шлуночку (мм рт.ст.); dP/dt – перша похідна ТЛШ (мм рт.ст./с); ІС – індекс скоротливості (s^{-1}); КПТ – коронарний перфузійний тиск (мм рт.ст.); ↓ – введення LTC_4 (2 мкг) в коронарну артерію, що перфузується, видно ішемічні зміни ЕКГ I та III відведення та підвищення перфузійного тиску в коронарній артерії; ↓ – заклинювання дрібної гілки коронарної артерії, що призводить до розширення коронарних судин у неішемізованій ділянці міокарда та зменшенню проявів ішемії. Перерви запису – 1 хв.

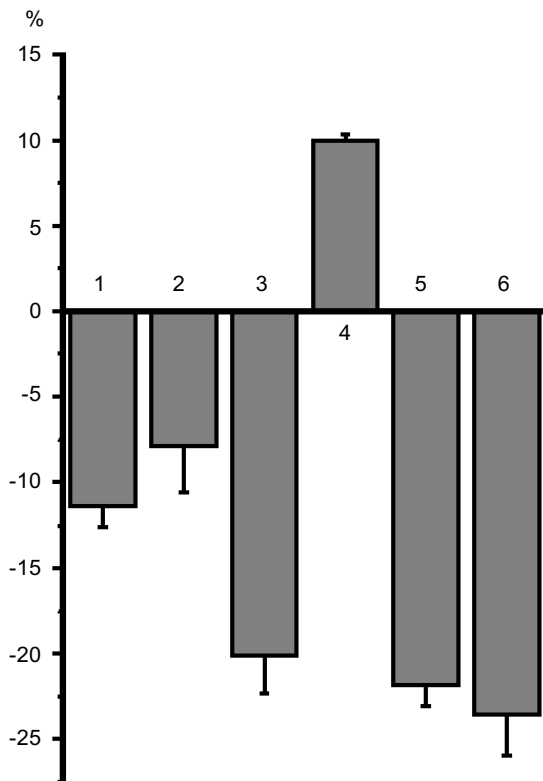


Рис. 5. Зміни коронарного перфузійного тиску після емболізації однієї з гілок коронарної артерії: 1 – контроль; 2 – глібенкламід 3 – індометацин; 4 – L-NNA; 5 – атропін; 6 – двостороння ваготомія

шості експериментів (8 з 10), ми спостерігали короткочасне (60 – 120 с) підвищення коронарного судинного опору на $9,97\% \pm 0,4\%$ ($P < 0,05$) з поступовим зниженням до вихідного рівня (рис. 6).

Вірогідним механізмом дилаторної реакції коронарних судин неішемізованої ділянки міокарда при оклюзії дрібної гілки коронарної артерії могло бути рефлекторне розширення через ваго-вагальний рефлекс. При цьому ймовірна участь холінорецепторів. Однак як показали наші досліди з блокадою м-холінорецепторів атропіну сульфатом і досліди з двосторонньою перерізкою блукаючих нервів на шії, це припущення слід було відкинути. Ні атропінізація, ні двостороння ваготомія не знімали розширення коронарних судин неішемізованої ділянки міокарда при оклюзії дрібної гілки коронарної артерії. Більше того, такі реакції після атропінізації та ваготомії могли навіть трохи збільшуватися, порівняно з контрольними в тому ж досліді. Після введення атропіну коронарний судинний опір знижувався на $21,87\% \pm 1,2\%$, та після ваготомії на

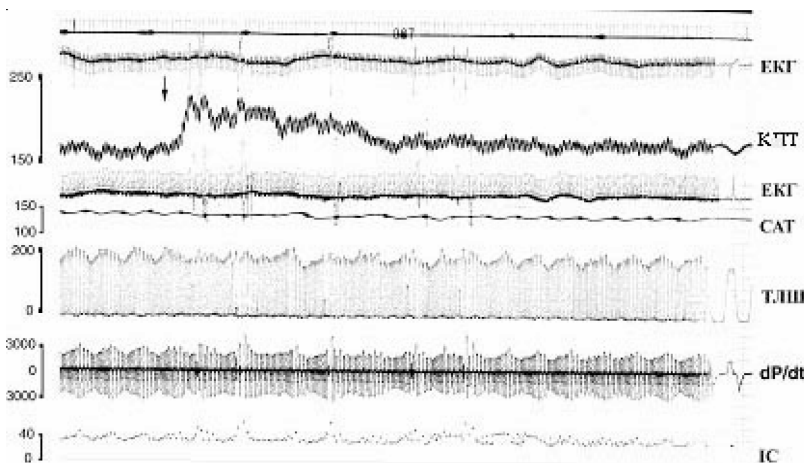


Рис. 6. Зміни коронарного перфузійного тиску (КПТ) в неішемізованій ділянці міокарда лівого шлуночка після заклинювання однієї з гілок коронарної артерії на фоні дії блокатора NOS - L-NNA.

Зверху донизу: ЕКГ – I відведення; КПТ (мм рт.ст.), ЕКГ – III відведення, САТ – системний артеріальний тиск (мм рт.ст.), ТЛШ – тиск у лівому шлуночку (мм рт.ст.), dp/dt – перша похідна ТЛШ (мм рт.ст/с), IC – індекс шкортливості (с⁻¹).

↓ – заклинювання дрібної гілки коронарної артерії, яке продовжувалося протягом всієї реєстрації.

23,55% \pm 2,4 % порівняно з контролем 11,4% \pm 1,2 % (див. рис.5).

ОБГОВОРЕННЯ

Таким чином, підсумовуючи отримані результати, можна констатувати, що просування ембола в коронарну артерію і оклюзія гілки другого порядку призводить до розширення магістральної судини вище від місця оклюзії та, відповідного збільшення кровотоку в неішемізованих ділянках серця. Цей ефект, вірогідно, є компенсаторною реакцією, яка може сприяти поліпшенню кровообігу та метаболізму в неішемізованих ділянках міокарда і зменшенню некротичної зони при гострому інфаркті. Найбільш вірогідно ця вазодилататорна реакція є місцевою, внутрішньоорганною, спрямованою на регуляцію кровообігу в серці. Це підтверджується її збереженням у наших дослідах після двосторонньої ваготомії та атропінізації тварин, тобто вона реалізується і при виключенні ваго-вагальних впливів. Природа реакції зниження коронарного судинного опору та підвищення кровотоку в серці після емболії дрібної гілки коронарної артерії досить складна. У всякому разі, зміна її спрямованості після фармакологічного втручання – системного інгібування NOS безумовно свідчить проти гідродинамічного механізму її виникнення, наприклад, як результату зміни взаємного положення штучного ембола та отвору катетера для перфузії. Ймовірно, причиною певним чином, пов'язаною зі зміщенням штучного ембола могли бути зміни так званого “напруження зсуву” внаслідок змін характеру кровотоку в просвіті коронарної судини, що перфузується. При перфузії постійним об'ємом та оклюзії частини судинного русла той же об'єм крові повинен проходити через зменшене судинне русло та викликати підсилення “напруження зсуву” на поверхні ендотеліальних клітин і, таким чином, вести до ендотеліозалежного розширення коронарних судин. Однак той факт, що ефект заклинювання спостерігався і при перфузії з постійним артеріальним тиском і зі змінним об'ємом перфузії ставлять під сумнів “напруження зсуву” як головну причину вазодилатації, хоча не можна виключати, що просування ембола вздовж ендотеліального шару судини та розтягнення її невеликої ділянки могли б спричинити деяку активацію цього механізму. Наші результати свідчать, що ні простациклін, ні активація АТФ-залежних калієвих каналів не беруть участі в реалізації вазодилататорної реакції. Іншими важливими причинами, які впливають на розширення судин, можуть бути різке зниження тиску та кровотоку в емболізованій ділянці судинного русла та ішемія в ділянці міокарда. При цьому слід припустити наявність ретроградної передачі подразнення на проксимально розташовані коронарні судини тієї ж самої магістральної коронарної артерії, або ж на судини всього серця, чи принаймні всієї лівої коронарної артерії.

За даними японських дослідників, які спостерігали збільшення кровотоку в коронарній судині при множинній мікроемболії (діаметр 300 мкм), судин серця цей ефект зменшувався після блокади аденозинових рецепторів, тобто був пов'язаний з ішемією та утворенням продуктів розпаду АТФ – аденозину [8, 9].

У наших дослідах гуморальна ретроградна передача навряд чи може пояснити виникнення вазодилатації в неішемізованих ділянках серця; по-перше тому, що анастомози між гілками однієї і тієї ж магістральної артерії серця практично відсутні; по-друге, вазодилатація виникає без латентного періоду відразу ж після зміщення штучного ембола, до появи суттєвих змін на ЕКГ (див.рис 2,а) і зникає також відразу після початку висування

ембола. Це свідчить про те, що вірогідно саме його переміщення та фіксація в дрібній коронарній артерії ініціює реакцію. Проти ішемії, як ініціатора реакції свідчить і та обставина, що впродовж оклюзії коронарної судини безумовно посилюються метаболічні зміни, зумовлені ішемією, в той же час реакція вазодилатації в неішемізованих ділянках серця в досліді з тривалою ішемією або не змінюється, або навіть трохи зменшується.

Таким чином, можна припустити, що при короткочасній (1 – 1,5 хв) оклюзії коронарної судини активується певний механізм ретроградної передачі сигналу з дистальних ділянок магістральної коронарної судини на її проксимальні ділянки, який не є екстракардіальним рефлексом та ініціюється або локальним розтягненням дрібної судини в ділянці розташування ембола, або навпаки спаданням коронарної судини нижче від його локалізації. Не можна виключити і активацію ретроградного сигналу в зв'язку з метаболічними змінами в тканинах, який постачається оклюдованою судиною. Нещодавно Emerson та Segal [5] доповіли про можливість такого роду ретроградної передачі вздовж судинного русла. На артерії *m.retractor* хом'яка вони показали, що електрична стимуляція гладеньком'язових або ендотеліальних клітин і локальне подразнення ацетилхоліном викликає гіперполяризацію, яка розповсюджується ретроградно та призводить до вазодилатації всієї артерії. Ні інгібіція циклооксигенази індометацином, ні системне інгібування NOS аналогами аргініну не попереджували цього ефекту [11]. Незважаючи на значні відмінності в об'єкті та методі дослідження, можна припустити що подібний механізм може бути відповідальним за розширення коронарних резистивних судин у неішемізованій ділянці міокарда в наших дослідіах.

Збереження і навіть посилення ефекту

оклюзії на коронарний кровообіг після інгібування продукції простагліну (індометацин) узгоджується з даними Xu та співавт. [11], які показали, підвищення продукції NO, після блокади утворення простагліну індометацином.

Подальші дослідження необхідні і для визначення ролі системи оксиду азоту в розвитку цієї реакції. Хоча системне інгібування NOS за допомогою великих доз L-NNA попереджувало та навіть змінювало напрямок вазомоторної реакції слід брати до уваги, що великі дози L-NNA можуть гальмувати і інші, зокрема, вільно радикальні процеси при ішемії-реперфузії міокарда [11, 13].

A.A. Moibenko, M.Ya. Yuzkiv, V.I. Azarov

INVESTIGATION OF CORONARY VASCULAR RESPONSES IN NON-ISCHEMIC MYOCARDIUM AT EXPERIMENTAL ACUTE ISCHEMIA-REPERFUSION

The aim of this study was to investigate coronary vascular responses, particularly NO-dependent, in the non-ischemic myocardium during local acute myocardial ischemia/reperfusion. The experiments were performed on the dogs with closed chest. Occlusion of a branch of the coronary artery resulted in a dilatation of the coronary vessels within the intact part of the myocardium. Neither inhibition of prostanoid production and KATP-channels, nor administration of atropine sulfate and dissection of the vagus nerve altered coronary dilatation within the non-ischemic myocardium. Whereas inhibition of NOS by L-NNA (50 mg/kg) completely changed it after coronary occlusion, furthermore coronary resistance temporarily increased. Thus, the most reliable mechanism of that response was NO-dependent.

A.A. Bogomoletz Institute of Physiology, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Азаров В.І., Грабовський Л.О. Нова модель ішемії-реперфузії міокарда у тварин зі збереженням природного дихання та кровообігу у грудній порожнині//Фізіол. журн. – 1996. – **42**, №3 – 4. – С.78.
2. Хомазюк А. И. Патологическая физиология коронарного кровообращения// К.: Здоров'я, 1985. – С.168 – 175.
3. Bishop S.P., White F.C., Bloor C.M. Regional myocardial blood flow during acute myocardial infarction in the conscious dog// *Circulat. Res.* – 1976. – **38** (5). – P.429 – 438.

4. Daher E., Dione D.P., Heler E.N. et al. Acute ischemic dysfunction alters coronary flow reserve in remote nonischemic regions: potential mechanical etiology identified in acute canine model// J Nucl. Cardiol. – 2000. – **7**(2). – P.112–122.
5. Emerson G.G., Segal S.S. Endothelial cell pathway for conduction of hyperpolarization and vasodilation along hamster feed artery// Circulat. Res. – 2000. – **86**. – P.94–100.
6. Emerson G.G., Segal S.S. Electrical coupling between endothelial cells and smooth muscle cells in hamster feed arteries. Role in vasomotor control// Ibid. – 2000. – **87**. – P.474–479.
7. Grund F., Sommerschild H.T., Lyberg T. et al. Microembolisation in pigs: effect on coronary blood flow and myocardial ischemic tolerance// Amer. J.Physiol. – 1999. – **277** (46) – P. H533 – H542
8. Hori M., Inoue M., Kitakaze M. et al. Role of adenosine in hyperemic response of coronary blood flow in microembolization// Ibid. – 1986. – **250** – P.H509–518.
9. Hori M., Tamai J., Kitakaze M. et al. Adenosine-induced hyperemia attenuates myocardial ischemia in coronary microembolisation in dogs // Ibid. – 1989. – **257** (1 Pt 2). – P. H244 – 251.
10. Kahn J. Evidence for dynamic coronary vasoconstriction of non-infarct vessels during acute myocardial infarction// Cathet Cardiovasc Diagn. – 1995. – **36**. – P.371 – 373.
11. Obata T., Yamanaka Y. Nitric oxide induces hydroxyl radical generation in rat hearts via depolarization-induced nitric oxide synthase activation// Naunyn Schmiedebergs. Arch Pharmacol. – 2001. – Jul.; **364**(1). – P.59 – 65.
12. Xu X.P., Tanner M.A., Myers P.R. Prostaglandin-mediated inhibition of nitric oxide production by bovine aortic endothelium during hypoxia// Cardiovasc Res. – 1995. – **30**. – P.345 – 350.
13. Zhang Y., Bissing J.W., Xu L. et al. Nitric oxide synthase inhibitors decrease coronary sinus-free radical concentration and ameliorate myocardial stunning in an ischemia-reperfusion model// J. Amer. Cardiol. – 2001. – Aug.; **38**(2). – P.546 – 554.

*Ин-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України,
Київ*

*Матеріал надійшов до
редакції 24.04.03*