

УДК 616.127-005.4-092.4:612.8.04:616-092

Ф. И. ВИСМОНТ¹, С. Н. ЧЕПЕЛЕВ¹, С. В. ГУБКИН², П. Ф. ЮШКЕВИЧ¹, Е. Н. ЧЕПЕЛЕВА¹
**О ЗНАЧИМОСТИ АКТИВНОСТИ М-ХОЛИНОРЕАКТИВНЫХ СИСТЕМ
В РЕАЛИЗАЦИИ ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА
ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ L-ЛАКТАТА ПРИ
ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС**

¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь;

² Государственное научное учреждение «Институт физиологии Национальной академии
наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Разработка новых способов защиты миокарда при ишемически-реперфузионном повреждении, а также выяснение механизмов их реализации является актуальной задачей современной экспериментальной медицины. Целью исследования явилось выяснение значимости активности М-холинореактивных систем (М-ХРС) в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта посткондиционирования с помощью L-лактата (ПостЛ) при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс. В результате проведенного исследования установлено, что в условиях действия в организме животных атропина (2 мг/кг) инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ сохраняется у старых, но не у молодых крыс. Полученные данные дают основания полагать о том, что активность М-ХРС имеет значение в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ у молодых, но не у старых крыс.

Ключевые слова: ишемия, реперфузия, инфаркт-лимитирующий эффект, посткондиционирование, L-лактат, атропин, М-холинореактивные системы, возраст.

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности и инвалидности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире и представляет собой глобальную социально-экономическую проблему в сфере общественного здоровья населения. Одним из наиболее серьезных осложнений ИБС является острый инфаркт миокарда (ОИМ) [1].

Реперфузия является обязательным условием для спасения ишемизированного миокарда от инфаркта, но в то же время способствует формированию необратимого повреждения сердца. Размер зоны некроза в миокарде, возникающий в результате повреждения, вызванного как ишемией, так и реперфузией, является основным фактором, определяющим прогноз пациентов, перенесших ОИМ. Принимая во внимание, что все большее число пациентов выживает после ОИМ в основном благодаря своевременной реперфузии и лучшему медикаментозному лечению и что многие из этих пациентов имеют прогрессирующее ремоделирование миокарда и, в конечном итоге, сердечную недостаточность, существует необходимость в дополнительной кардиопротекции помимо реперфузии с целью минимизации размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка, как основной детерминанты развивающейся сердечной недостаточности [2]. По литературным данным, в настоящее время нет более сильной кардиопротекции, чем за счет феноменов кондиционирования миокарда, которые изучаются на протяжении последних трех десятилетий [2–7]. Однако, несмотря на достигнутые успехи в изучении методов кардиопротекции и ее механизмов, в настоящее время общая концепция защиты миокарда остается не сформированной [2, 7].

Авторами в ранее проведенном исследовании было показано, что после 15-минутной ишемии обеих нижних конечностей у крыс, что характерно для модели дистантного ишемического посткондиционирования (ДИПост), повышается уровень L-лактата в крови в 2,28 раза ($p < 0,001$) с 1,55 (1,47; 1,92) ммоль/л до 3,54 (3,35; 3,69) ммоль/л, а выполнение посткондиционирования с помощью L-лактата (ПостЛ) путем введения нейтрального L-лактата на 25-й мин реперфузии в дозе 10 мг/кг приводит к снижению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка на 28,2 % ($p < 0,01$), то есть ослабляется реперфузионное повреждение сердца [8, 9].

В практическом здравоохранении потребность в защите миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения чаще всего необходима пациентам с различными факторами риска ССЗ, к числу которых относится и пожилой возраст [10, 11].

Данные многочисленных научных исследований свидетельствуют о важном значении парасимпатической регуляции сердечной деятельности в механизмах защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждений [12–14]. Известно, что процессы старения организма сопровождаются ослаблением влияния парасимпатической регуляции на сердце, что связано с деструкцией холинергических нервных окончаний, снижением интенсивности процессов синтеза ацетилхолина и числа М-холинорецепторов в миокарде [15, 16].

Принимая во внимание тот факт, что в организме старых животных происходят значительные морфофункциональные и биохимические изменения [10, 11, 15, 16], были основания полагать, что возрастные изменения органов и тканей и, в частности, изменения в них активности периферических М-холинореактивных систем (М-ХРС), могут сказываться на кардиопротекторной эффективности ПостЛ.

Цель исследования – выяснить значимость активности М-ХРС в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на 96 наркотизированных белых крысах-самцах (48 молодых крыс, возраст которых составил 3–5 мес., а масса – 200–220 г и 48 старых крыс, возраст которых составил 23–25 мес., а масса – 400–450 г). С целью выяснения значимости активности М-ХРС в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда на молодых и старых крысах были проведены следующие эксперименты, схематические изображения протоколов которых представлены на рисунке 1.

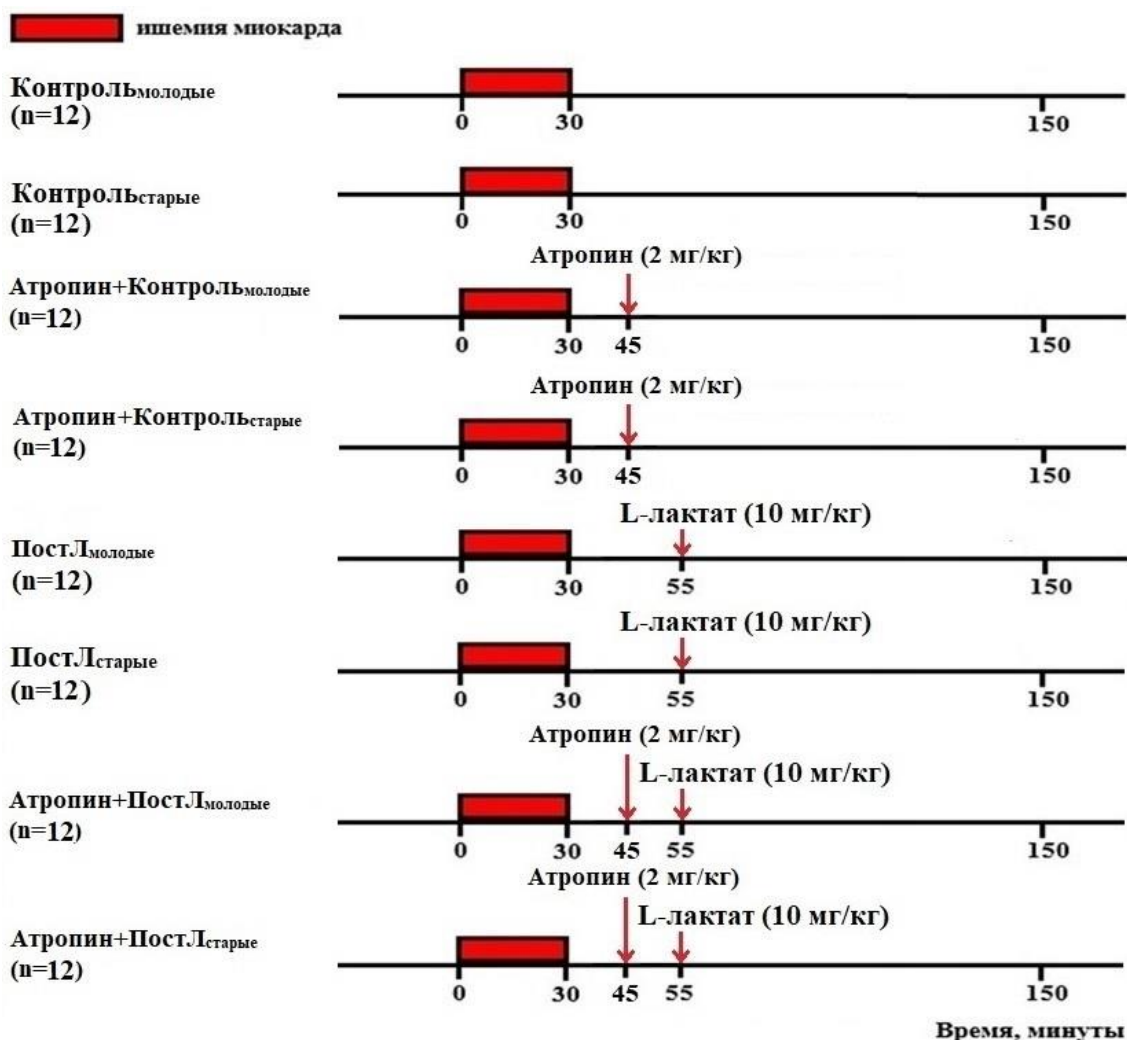


Рис. 1. Дизайн исследования: экспериментальные группы для выяснения кардиопротекторной эффективности ПостЛ у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-ХРС атропина

Эксперименты проводились в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными (протокол № 1 от 15.09.2022 комитета по биомедицинской этике

Белорусского государственного медицинского университета). Животные содержались в стандартных условиях вивария Белорусского государственного медицинского университета с свободным доступом к пище и воде. Все болезненные процедуры выполняли на наркотизированных животных. Для наркотизации животных применяли тиопентал натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно с последующей внутривенной инфузией в левую общую яремную вену поддерживающей дозы 10 мг/кг/час с помощью инъекционного насоса В. Braun (Германия). Адекватность выполненной общей анестезии оценивалась по отсутствию рефлекторного отдергивания задней конечности животного на укол. Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом через трахеостому при помощи аппарата искусственной вентиляции легких Harvard Rodent Ventilator (model 683) (Harvard, США) с частотой дыхания 56–60 в мин. В ходе экспериментов постоянно регистрировались электрокардиограмма (ЭКГ) во II стандартном отведении при помощи электрокардиографа (Harvard Apparatus, США) с использованием игольчатых электродов, помещаемых подкожно на конечности, и системное артериальное давление (АД). Для измерения АД прямым методом крысам канюлировали правую общую сонную артерию катетером, соединенным с электроманометром. Доступ к трахее и сонной артерии осуществлялся через срединный разрез кожи на шее с последующим тупым разделением тканей пинцетами. Ректальная температура у крыс измерялась электротермометром (Harvard Apparatus, США) и поддерживалась электрогрелкой на уровне $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Полученные при выполнении исследования данные обрабатывались с помощью компьютерной программы Spike 4 (Великобритания).

Доступ к сердцу осуществлялся путем торакотомии через IV межреберье. После осуществления торакотомии производилась визуализация сердца. Далее, тупым способом, с помощью браншей анатомических пинцетов удалялся перикард. На границе свободного края ушка левого предсердия визуализировалась левая коронарная артерия (ЛКА), под переднюю нисходящую ветвь которой подводилась лигатура (пролен 6/0, Ethicon, Германия). Передняя нисходящая ветвь ЛКА у крыс является основным сосудом кровоснабжения передней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки и передней боковой стенки левого желудочка, лигирование которой является наиболее часто используемым методом в изучении инфаркта миокарда [17].

Воспроизведение обратимой окклюзии передней нисходящей ветви ЛКА осуществлялось в несколько этапов: подведение лигатуры под переднюю нисходящую ветвь ЛКА, отрезание атрауматической иглы; два свободных конца лигатуры проводились через полиэтиленовую трубку малого диаметра; натяжение концов нитки с последующей их фиксацией с помощью наложения зажима на полиэтиленовую трубку; при реперфузии осуществлялось снятие зажима. После 15-минутного периода гемодинамической стабилизации крысам выполнялась 30-минутная окклюзия передней нисходящей ветви ЛКА. Окклюзия артерии проявлялась побледнением ишемизированной области, снижением АД (на 10–30 мм рт. ст.) и подъемом сегмента ST на ЭКГ. Реперфузия миокарда осуществлялась путем удаления зажима с ЛКА. Продолжительность реперфузии составляла 120 мин. Реперфузия миокарда подтверждалась возвращением сегмента ST к изолинии и исчезновением побледнения.

В ходе выполнения экспериментов у животных изучались следующие показатели гемодинамики: $\text{АД}_{\text{ср}}$ (мм рт. ст.) и ЧСС (уд/мин). $\text{АД}_{\text{ср}}$ рассчитывали, как $\text{АД диастолическое} + 1/3 (\text{АД систолическое} - \text{АД диастолическое})$. Показатели гемодинамики регистрировались непрерывно в течение эксперимента и оценивались в конце 15-минутной стабилизации гемодинамики после вскрытия грудной клетки, в начале 30-минутной окклюзии передней нисходящей ветви ЛКА, в начале реперфузии миокарда, а также каждые 30 мин в течение периода реперфузии. Значения гемодинамических показателей в конце 15-минутной стабилизации гемодинамики после вскрытия грудной клетки принимались в качестве исходных значений данных показателей.

Во время ишемии-реперфузии миокарда подсчитывалась общая длительность нарушений сердечного ритма. При этом у крыс регистрировались следующие нарушения сердечного ритма: фибрилляции желудочков (ФЖ), пароксизмальные желудочковые тахикардии (ПЖТ), парные желудочковые экстрасистолы, желудочковые экстрасистолы по типу бигеминии.

Выяснение инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у крыс проводилось у животных, которым через 25 мин от начала реперфузии вводили в левую внутреннюю яремную вену 0,5 мл 40 мМоль нейтрализованного раствора L-молочной кислоты (Sigma-Aldrich, США), т.е. в дозе 10 мг/кг. Крысам контрольной группы через 25 мин от начала реперфузии вводили в левую общую яремную вену физиологический раствор (физ. р-р) в объеме 0,5 мл. Для приготовления, нейтрализованного L-лактата для инъекций, L-молочную кислоту растворяли

в 0,9 %-м растворе NaCl с последующим доведением pH до 7,4 с помощью NaOH. Доза L-лактата (10 мг/кг) в модели ПостЛ была выбрана с целью обеспечить уровень L-лактата в крови, близкий к тому, что имел место после 15-минутного наложения зажимов на обе бедренные артерии, что имеет место во время дистантного ишемического посткондиционирования [8, 9].

Изучение инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ при ишемии и реперфузии миокарда у старых и молодых крыс в условиях угнетения периферических М-ХРС проводилось после однократного введения в левую внутреннюю яремную вену 0,2 %-го раствора М-холиноблокатора атропина (Sigma-Aldrich, США) в дозе 2 мг/кг, которое осуществлялось за 10 мин до воспроизведения у крыс ПостЛ.

Крыс выводили из эксперимента спустя 2 ч после начала реперфузии путем иссечения сердца из грудной полости для последующего окрашивания и определения зоны риска (зоны ишемии) и зоны некроза (зоны инфаркта). С целью определения зоны риска в конце реперфузии осуществляли кратковременную реокклюзию передней нисходящей ветви ЛКА и вводили в левую общую яремную вену 0,5 мл 5 %-ного раствора синьки Эванса (Sigma-Aldrich, США). После замораживания в морозильной камере (-20°C в течение 30 мин) левый желудочек разрезали на 6 поперечных срезов. Данные срезы взвешивали на лабораторных весах Adventurer AR 1530 (Ohaus, Швейцария) и сканировали при помощи сканера Epson (Китай) с обеих сторон. При этом зону риска определяли как зону, не окрашенную в синий цвет. Для идентификации зоны некроза в миокарде левого желудочка крыс использовали метод, основанный на определении активности дегидрогеназ [18]. Срезы миокарда левого желудочка помещали в 1 %-й раствор 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида на 15 мин при температуре $37,0^{\circ}\text{C}$ и в дальнейшем после 24-часовой инкубации срезов в 10 %-м растворе формалина в термостате при температуре $37,0^{\circ}\text{C}$ срезы сканировали повторно с обеих сторон. Жизнеспособный миокард (клетки, сохранившие дегидрогеназную активность) окрашивался в кирпично-красный цвет, а некротизированная ткань была бледно-розового цвета. Размеры анализируемых зон некроза определяли при помощи компьютерной планиметрии с использованием программы Adobe Photoshop CS 2013 и взвешивания срезов как соотношение массы зоны некроза к массе зоны риска, выраженное в % [19].

Полученные данные анализировались с использованием программы GraphPad Prism 9.3.1. Статистическую значимость различий полученных данных при их параметрическом распределении оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием тестов множественных сравнений Данна и Бонферрони, при этом результаты представлялись в виде: среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$). Для анализа непараметрического распределения полученных данных использовали критерий Крускала-Уоллиса и тест множественных сравнений Данна, при этом результаты были представлены в виде: медиана и квартили в виде $Me (Q25; Q75)$. Уровень $p < 0,05$ рассматривался как статистически значимый.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что во всех экспериментальных группах молодых и старых крыс во время острой коронарной недостаточности имело место снижение $AD_{\text{ср}}$ ($p < 0,05$) в сравнении с его исходными значениями. В начале реперфузии в группах Контроль_{старые}, Атропин + Контроль_{старые}, ПостЛ_{старые}, Атропин + ПостЛ_{молодые} и Атропин + ПостЛ_{старые} также имело место статистически значимое снижение $AD_{\text{ср}}$ ($p < 0,05$) в сравнении с его исходными значениями. У животных, которым осуществлялось введение в левую внутреннюю яремную вену 0,2 %-го раствора М-холиноблокатора атропина в дозе 2 мг/кг на 15-й минуте реперфузии миокарда, отмечалось статистически значимое повышение ЧСС ($p < 0,01$) в сравнении с его исходными значениями на 30, 60, 90 и 120-й минутах реперфузии. Изменение показателей гемодинамики на протяжении эксперимента у старых и молодых крыс представлено в таблице 1.

Табл. 1. Изменение показателей гемодинамики во время ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс с ПостЛ и без в условиях системного действия в организме животных атропина

Показатели гемодинамики		Молодые крысы				Старые крысы			
		Контроль (n=12)	Атропин + Контроль (n=12)	ПостЛ (n=12)	Атропин + ПостЛ (n=12)	Контроль (n=12)	Атропин + Контроль (n=12)	ПостЛ (n=12)	Атропин + ПостЛ (n=12)
До начала острой ишемии миокарда	АД _{ср}	81±5	85±3	82±3	84±3	88±5	92±5	87±5	89±4
	ЧСС	415±16	416±15	410±15	415±13	448±17	430±15	439±18	435±19
Начало острой ишемии миокарда	АД _{ср}	68±4*	71±4*	69±4*	68±5*	70±5*	72±5*	71±4*	72±4*
	ЧСС	430±14	425±22	434±16	426±19	408±24	418±20	404±17	424±22
Начало реперфузии	АД _{ср}	75±5	77±5	76±4	73±3*	73±4*	79±4*	74±5*	77±4*
	ЧСС	433±23	430±20	420±23	416±17	407±31	420±30	399±35	427±18
30 мин реперфузии	АД _{ср}	77±4	79±4	75±4	75±5	76±5	81±5	77±5	78±4
	ЧСС	439±19	515±30**	424±21	495±21**	404±24	525±28**	403±29	514±24**
60 мин реперфузии	АД _{ср}	76±5	79±5	78±5	76±4	78±6	82±6	78±4	79±5
	ЧСС	432±16	523±25**	415±21	502±20**	398±23	533±21**	406±21	521±23**
90 мин реперфузии	АД _{ср}	78±4	81±4	78±4	77±5	78±5	82±4	80±4	81±4
	ЧСС	420±16	515±24**	417±18	491±17**	393±25	519±25**	416±24	512±20**
120 мин реперфузии	АД _{ср}	80±5	81±5	80±3	81±4	79±5	84±6	81±5	83±3
	ЧСС	413±17	505±25**	420±17	484±22**	387±25	515±21**	421±21	503±19**

Примечание: */** – $p < 0,05/p < 0,01$ – различия статистически значимы в сравнении с исходными значения

В ходе исследования выявлено, что в группе Контроль_{молодые} у 9 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а у 11 животных – ПЖТ. Реперфузионные нарушения сердечного ритма имели место у 10 крыс данной группы. В группе Контроль_{старые} в период острой коронарной окклюзии у 11 из 12 крыс отмечались ФЖ и ПЖТ. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались также у 11 животных данной группы. В ходе исследования также установлено, что в группе Атропин + Контроль_{молодые} у 11 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а у 10 животных данной группы была выявлена ПЖТ. Реперфузионные нарушения сердечного ритма имели место у 11 крыс данной группы. В группе Атропин + Контроль_{старые} в период острой коронарной окклюзии у 12 крыс отмечались ФЖ, а у 10 – ПЖТ. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались также у 11 животных данной группы. В группе ПостЛ_{молодые} в период острой коронарной окклюзии у 9 из 12 крыс отмечалась ФЖ и ПЖТ. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма отмечались у 7 животных данной группы. В группе ПостЛ_{старые} в период острой коронарной окклюзии у 11 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а ПЖТ – у 10 крыс. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались у 8 животных данной группы. В группе Атропин + ПостЛ_{молодые} в период 30-минутной ишемии миокарда ФЖ и ПЖТ были выявлены у 11 из 12 животных. Реперфузионные аритмии имели место у 10 животных данной группы. В группе Атропин + ПостЛ_{старые} в период острой коронарной недостаточности у 11 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а у 10 – ПЖТ. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма имели место у 12 животных данной группы.

При изучении антиаритмической эффективности ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-ХРС атропина (2 мг/кг) были получены следующие данные по продолжительности аритмий: Контроль_{молодые} – 167 (49;233) с, Контроль_{старые} – 237 (128;331) с, Атропин + Контроль_{молодые} – 176 (91;214) с, Атропин + Контроль_{старые} – 164 (89;275) с, ПостЛ_{молодые} – 145 (27;192) с; ПостЛ_{старые} – 97 (66;154) с; Атропин + ПостЛ_{молодые} – 182 (54;258) с и Атропин+ПостЛ_{старые} – 192 (77;314) с (рисунок 2).

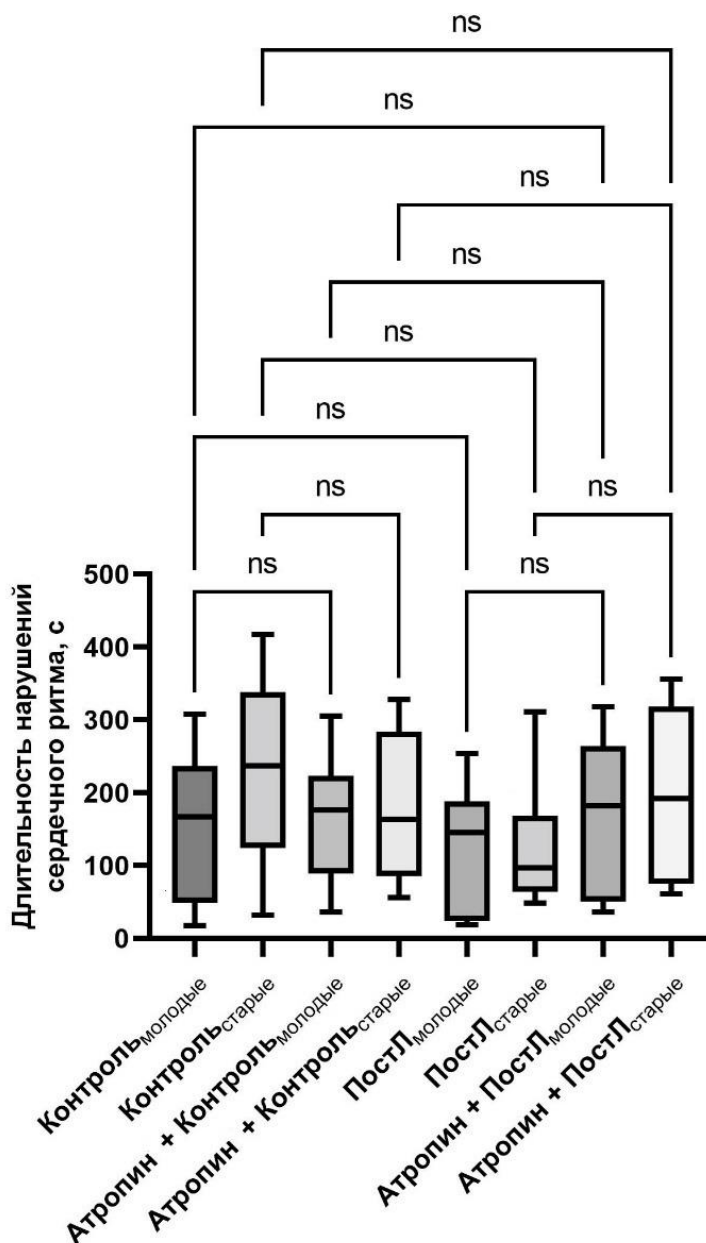


Рис. 2. Влияние ПостЛ на длительность нарушений сердечного ритма во время ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных атропина (2 мг/кг). ns – различия не достоверны

Таким образом, длительность нарушений сердечного ритма в исследуемых группах молодых и старых крыс, подвергнутых атропинизации и ПостЛ, сопоставима с таковой в группах контроля ($p > 0,05$).

При изучении кардиопротекторной эффективности ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-ХРС атропина статистически значимых различий между анализируемыми группами по показателю размера зоны риска (зоны ишемии) в миокарде левого желудочка не выявлено. Так, зона ишемии в группе Контроль_{молодые} составила $54 \pm 3 \%$, Контроль_{старые} – $55 \pm 3 \%$, Атропин + Контроль_{молодые} – $49 \pm 5 \%$, Атропин + Контроль_{старые} – $53 \pm 6 \%$, ПостЛ_{молодые} – $52 \pm 4 \%$, ПостЛ_{старые} – $53 \pm 3 \%$, Атропин + ПостЛ_{молодые} – $50 \pm 4 \%$ и Атропин + ПостЛ_{старые} – $54 \pm 5 \%$. Таким образом, во всех анализируемых группах крыс размеры зон риска в миокарде левого желудочка были сопоставимы.

Размер инфаркта является важным показателем повреждения миокарда из-за его влияния на сократимость сердца. Установлено, что размер зоны некроза в миокарде левого желудочка у

животных в группе Контроль_{молодые} составил 45 ± 4 %, а в группе Контроль_{старые} – 47 ± 5 %. В контрольных группах крыс, которым осуществлялось введение на 15-й минуте реперфузии блокатора М-ХРС атропина в дозе 2 мг/кг, формировались следующие размеры зон некроза: в группе Атропин + Контроль_{молодые} – 47 ± 5 %, а в группе Атропин + Контроль_{старые} – 48 ± 7 %. После внутривенного введения животным L-лактата (10 мг/кг), которое осуществлялось через 25 мин после начала реперфузии, у крыс при ишемии и реперфузии миокарда в левом желудочке формировались следующие размеры зон некроза: в группе ПостЛ_{молодые} – 33 ± 3 % ($p < 0,01$ в сравнении с группами Контроль_{молодые} и Атропин + Контроль_{молодые}), а в группе ПостЛ_{старые} – 35 ± 4 % ($p < 0,01$ в сравнении с группами Контроль_{старые} и Атропин + Контроль_{старые}). Размер зон некроза в группах молодых и старых животных, которым на 15-й минуте реперфузии вводили блокатор М-ХРС атропин (2 мг/кг), а затем внутривенно вводили L-лактат, был следующим: в группе Атропин + ПостЛ_{молодые} – 41 ± 4 %, а в группе Атропин + ПостЛ_{старые} – 32 ± 4 % ($p < 0,01$ в сравнении с группами Контроль_{старые} и Атропин + Контроль_{старые}) (рисунок 3).

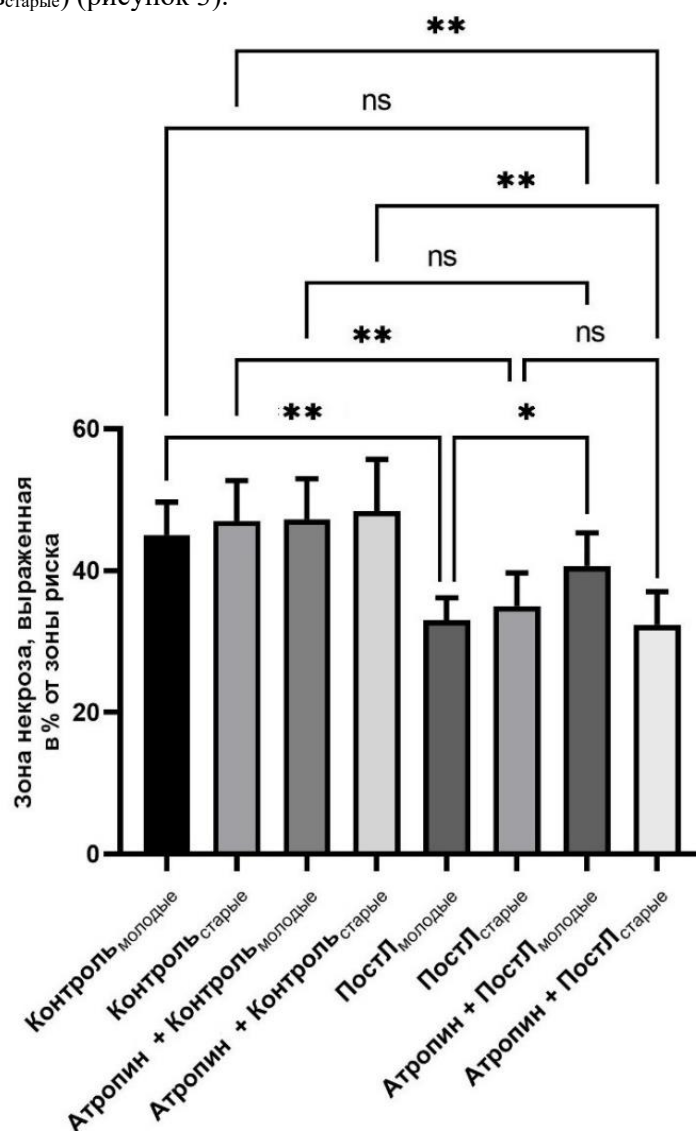


Рис. 3. Влияние ПостЛ на размеры зон некроза в миокарде левого желудочка во время ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных атропина (2 мг/кг). * / ** – $p < 0,05$ / $p < 0,01$ – различия статистически значимы; ns – различия не достоверны

Следовательно, полученные результаты свидетельствуют о наличии выраженного инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ у молодых и старых крыс. Однако в условиях системного действия в организме животных блокатора М-ХРС атропина (2 мг/кг) у молодых крыс ПостЛ оказывало менее выраженный инфаркт-лимитирующий эффект. У старых животных в условиях системного действия в их организме атропина инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ сохранялся.

Таким образом, данные выполненных исследований дают основания заключить, что активность периферических М-ХРС имеет значение в механизмах реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ у молодых, но не у старых крыс. Такое заключение согласуется с имеющимися литературными данными о том, что у старых крыс имеет место выраженное снижение интенсивности процессов синтеза ацетилхолина и активности ацетилхолинтрансферазы [15, 16], свидетельствующее о нарушении процессов холинергической регуляции сердечной деятельности у таких животных.

Заключение. ПостЛ оказывает инфаркт-лимитирующий эффект при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс. В условиях системного действия в организме животных атропина инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ сохраняется только у старых крыс. По-видимому, активность периферических М-холинореактивных систем имеет значение в механизмах реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ у молодых, но не у старых крыс, что позволяет говорить о необходимости дифференцированного подхода к применению ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда в молодом и пожилом возрасте.

Литература:

- [1] *Островский Ю.П., Гореликов А.В., Карпелёв Г.М.* Ишемическое посткондиционирование миокарда. Нац. акад. наук Беларуси, Отд-ние мед. наук. Минск: Беларуская навука, 2021. 171 с.
- [2] *Heusch G.* Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning // *Circulation Research*. 2015. Vol. 116, № 4. P. 674–699. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305348.
- [3] *Баутин А.Е., Карпова Л.И., Маричев А.О. и др.* Кардиопротективные эффекты ишемического кондиционирования: современные представления о механизмах, экспериментальные подтверждения, клиническая реализация // *Трансляционная медицина*. 2016. Т. 3, № 1. С. 50–62.
- [4] *Roth S., Torregroza C., Feige K. et al.* Pharmacological Conditioning of the Heart: An Update on Experimental Developments and Clinical Implications // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, № 5. Article ID 2519. P. 1–19. DOI: 10.3390/ijms22052519.
- [5] *Donato M., Evelson P., Gelpi R.J.* Protecting the heart from ischemia/reperfusion injury: an update on remote ischemic preconditioning and postconditioning // *Current Opinion in Cardiology*. 2017. Vol. 32, No 6. P. 784–90. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000447.
- [6] *Маслов Л.Н., Подоксёнов А.Ю., Халиулин И.Г.* Феномен ишемического посткондиционирования сердца. Анализ клинических данных // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017. Т. 23, № 1. С. 21–28.
- [7] *Basalay M., Barsukevich V., Mastitskaya S. et al.* Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms // *Experimental Physiology*. 2012. Vol. 97, № 8. P. 908–917. DOI: 0.1113/expphysiol.2012.064923.
- [8] *Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И.* Инфаркт-лимитирующая эффективность фармакологического посткондиционирования с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте // *Медицинский журнал*. 2021. № 1 (75). С. 104–109.
- [9] *Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И., Губкин С.В.* О значимости гиперлактатемии в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте // *Доклады Национальной академии наук Беларуси*. 2020. Т. 64, № 3. С. 332–340. DOI: 10.29235/1561-8323-2020-64-3-332-340.
- [10] *Fajemiroye J.O., da Cunha L.C., Saavedra-Rodríguez R. et al.* Aging-Induced Biological Changes and Cardiovascular Diseases // *BioMed Research International*. 2018. Vol. 2018. Art. ID 7156435. P. 1–14. DOI: 10.1155/2018/7156435.
- [11] *Ferdinandy P., Schulz R., Baxter G.F.* Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning and postconditioning // *Pharmacological Reviews*. 2007. Vol. 59, № 4. P. 418–458. DOI: 10.1124/pr.107.06002.
- [12] *Donato M., Buchholz B., Rodríguez M. et al.* Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning // *Experimental Physiology*. 2013. Vol. 98, № 2. P. 425–434. DOI: 10.1113/expphysiol.2012.066217.
- [13] *Gourine A., Gourine A.V.* Neural mechanisms of cardioprotection // *Physiology (Bethesda)*. 2014. Vol. 29, № 2. P. 133–140. DOI: 10.1152/physiol.00037.2013.
- [14] *Mastitskaya S., Marina N., Gourine A. et al.* Cardioprotection evoked by remote ischaemic preconditioning is critically dependent on the activity of vagal pre-ganglionic neurones // *Cardiovascular Research*. 2012. Vol. 95, № 4. P. 487–494. DOI: 10.1093/cvr/cvs212.
- [15] *Freeling J.L., Li Y.* Age-related attenuation of parasympathetic control of the heart in mice // *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. 2015. Vol. 7, № 3. P. 126–135.
- [16] *Rana O.R., Schauerte P., Kluttig R. et al.* Acetylcholine as an age-dependent non-neuronal source in the heart // *Autonomic Neuroscience*. 2010. Vol. 156, № 1–2. P. 82–89. DOI: 10.1016/j.autneu.2010.04.011.

- [17] Карпов А.А., Ивкин Д.Ю., Драчева А.В. и др. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки // Биомедицина. 2014. № 3. С. 32–48.
- [18] Fishbein M.C., Meerbaum S., Rit J. et al. Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique // American Heart Journal. 1981. Vol. 101, No 5. P. 593–600. DOI: 10.1016/0002-8703(81)90226-x.
- [19] Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И. О значимости монооксида азота в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2020. Т. 17, № 3. С. 353–364. DOI: 10.29235/1814-6023-2020-17-3-353-363.

F. I. VISMONT¹, S. N. CHEPELEV¹, S. V. GOUBKIN², P. F. JUSHKEVICH¹, E. N. CHEPELEVA¹

ON THE SIGNIFICANCE OF THE ACTIVITY OF M-CHOLINOREACTIVE SYSTEMS IN THE IMPLEMENTATION OF THE INFARCTION-LIMITING EFFECT OF POSTCONDITIONING WITH L-LACTATE IN MYOCARDIAL ISCHEMIA-REPERFUSION IN YOUNG AND OLD RATS

¹ Educational Institution “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;

² State Scientific Institution “Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus”, Minsk, Republic of Belarus

The development of new methods of protecting the myocardium during ischemia-reperfusion injury, as well as elucidation of the mechanisms for their implementation, is an urgent task of modern experimental medicine. The purpose of the study was to determine the significance of the activity of M-cholinoreactive systems (M-CRS) in the implementation of the infarct-limiting effect of postconditioning with L-lactate (PostL) during myocardial ischemia-reperfusion in young and old rats. As a result of the study, it was established that under conditions of exposure to atropine (2 mg/kg) in animals, the heart attack-limiting effect of PostL persists in old, but not in young rats. The data obtained give reason to believe that M-CRS activity is important in the implementation of the infarct-limiting effect of PostL in young, but not in old rats.

Key words: ischemia, reperfusion, infarct-limiting effect, postconditioning, L-lactate, atropine, M-cholinoreactive systems, age.