DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2026.4.116

С. Н. Чепелев[1], Ф. И. Висмонт[1], Е. Н. Чепелева[1], С. В. Губкин[1,2]

КАРДИОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ L-ЛАКТАТА ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС И ЗНАЧИМОСТЬ АКТИВНОСТИ NO-СИНТАЗЫ И М-ХОЛИНОРЕАКТИВНЫХ СИСТЕМ В ЕЕ РЕАЛИЗАЦИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь,[1]
ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь[2]

***Цель** – изучить кардиопротекторную эффективность посткондиционирования с помощью L-лактата (ПостЛ) при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и выяснить значимость активности NO-синтазы (NOS) и М-холинореактивных систем (М-ХРС) в ее реализации.*

***Методы.** Исследование проведено на молодых и старых наркотизированных нелинейных белых крысах-самцах. Животные через трахеостому переводились на искусственное дыхание комнатным воздухом с помощью аппарата искусственной вентиляции легких. Для измерения артериального давления и введения препаратов крысам канюлировали правую сонную артерию и левую внутреннюю яремную вену соответственно. В ходе эксперимента непрерывно регистрировалась электрокардиограмма во II стандартном отведении. Животным выполняли коронарооккклюзию (30 мин) и реперфузию (2 ч). С помощью компьютерной планиметрии оценивали размер зоны некроза и зоны риска. ПостЛ моделировали через 25 мин от начала репефузии путем введения нейтрализованного с помощью NaOH раствора L-лактата в дозе 10 мг/кг. Ингибитор NOS метиловый эфир N^G-нитро-L-аргинина (L-NAME) в дозе 25 мг/кг вводили крысам сразу после коронарооккклюзии, а 0,2 %-й р-р блокатора М-ХРС атропин в дозе 2 мг/кг – за 10 мин до моделирования ПостЛ.*

***Результаты.** ПостЛ оказывает кардиопротекторный эффект и приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых и старых особей на 26,7 и 25,5 % ($p < 0,01$) соответственно. Предварительное введение как ингибитора NOS L-NAME, так и блокатора М-ХРС атропина устраняло кардиопротекторный эффект ПостЛ у молодых, но не у старых крыс, что свидетельствует о значимости активности NOS и L-NAME в реализации кардиопротекторного эффекта ПостЛ у молодых, но не у старых крыс.*

***Заключение.** Активность М-ХРС как и NOS имеет значимость в реализации кардиопротекторного эффекта ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у крыс в зависимости от их возраста. В условиях системного действия в организме животных как ингибитора NOS L-NAME, так и блокатора М-ХРС атропина кардиопротекторный эффект ПостЛ сохраняется у старых, но не у молодых крыс.*

***Ключевые слова:** кардиопротекция, инфаркт-лимитирующий эффект, посткондиционирование, L-лактат, NO-синтаза, М-холинореактивные системы, молодые и старые крысы.*

S. N. Chepelev[1], F. I. Vismont[1], E. N. Chepeleva[1], S. V. Goubkin[1,2]

CARDIOPROTECTIVE EFFICIENCY OF POSTCONDITIONING WITH L-LACTATE IN MYOCARDIAL ISCHEMIA-REPERFUSION IN YOUNG AND OLD RATS AND THE IMPORTANCE OF NO-SYNTHASE AND M-CHOLINERGIC SYSTEMS ACTIVITY IN ITS IMPLEMENTATION

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus,[1]
Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus[2]

Purpose *– to study the cardioprotective efficacy of postconditioning with L-lactate (PostL) during myocardial ischemia-reperfusion in young and old rats and to elucidate the role of NO-synthase (NOS) and M-cholinergic reactive system (M-CRS) activity in its implementation.*

Methods. *The study was conducted on young and old anesthetized nonlinear white male rats. The animals were ventilated with room air via a tracheostomy. The right carotid artery and left internal jugular vein were cannulated to measure blood pressure and administer drugs. An electrocardiogram (ECG) was continuously recorded in lead II throughout the experiment. The animals underwent coronary occlusion (30 min) and reperfusion (2 h). The size of the necrotic zone and the risk zone were assessed using computerized planimetry. PostL was modeled 25 min after the start of reperfusion by administering a solution of L-lactate neutralized with NaOH at a dose of 10 mg/kg. The NOS inhibitor N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) was administered to rats at a dose of 25 mg/kg immediately after coronary occlusion, and the 0.2 % M-CRS blocker atropine at a dose of 2 mg/kg was administered 10 min before PostL.*

Results. *PostL exerts a cardioprotective effect and leads to a decrease in the size of the necrotic zone in the left ventricular myocardium in young and old animals by 26.7 and 25.5 % ($p < 0.01$), respectively. Pretreatment with both the NOS inhibitor L-NAME and the M-CRS blocker atropine abolished the cardioprotective effect of PostL in young but not old rats, indicating the importance of NOS and L-NAME in mediating the cardioprotective effect of PostL in young but not old rats.*

Conclusion. *The activity of M-CRC, like NOS, is important in the implementation of the cardioprotective effect of PostL during myocardial ischemia-reperfusion in rats, depending on their age. Following systemic administration of both the NOS inhibitor L-NAME and the M-CRS blocker atropine, the cardioprotective effect of PostL is maintained in old but not young rats.*

Key words: *cardioprotection, infarction-limiting effect, postconditioning, L-lactate, NO-synthase, M-cholinergic reactive systems, young and old rats.*

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности в мире, ежегодно приводя более чем к 20 миллионам смертей [1]. Среди данной группы заболеваний наиболее распространенным является острый инфаркт миокарда (ОИМ), возникающий, как правило, вследствие значительной или полной обструкции коронарных артерий. Реперфузия, хотя и необходима, парадоксальным образом может усугубить повреждение, называемое ишемически-реперфузионным повреждением миокарда. Для смягчения ишемически-реперфузионного повреждения, помимо тромболитической терапии, были разработаны некоторые немедикаментозные стратегии, включая различные способы кондиционирования, такие как локальное и дистантное ишемическое пре-, пер- и посткондиционирование [2].

Дистантное ишемическое кондиционирование является более безопасной, неинвазивной стратегией, осуществляемой путем выполнения коротких циклов ишемии-реперфузии в отдаленном от сердца органе или ткани для защиты миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения. При этом стоит отметить, что прекондиционирование необходимо применять до начала острой ишемии миокарда, что затрудняет его практическое применение, поскольку почти непредсказуемо наступление ОИМ.

Доклинические [3] и некоторые клинические [4] исследования показали, что различные способы ишемического кондиционирования оказывают кардиопротекторный эффект при ишемически-реперфузионном повреждении. Однако остается не всегда ясным, почему этот благоприятный эффект, наблюдаемый в экспериментах на животных, не всегда транслируется в клинической практике. Одной из вероятных причин такого различия является влияние факторов риска, таких как пол, возраст, наличие сопутствующей патологии, изменений структуры и функции миокарда, прием некоторых лекарственных средств [5].

Вместе с тем, особую актуальность в последнее время приобретает ограничение ишемически-реперфузионного повреждения не только путем применения различных подходов ишемического кондиционирования, но и с помощью фармакологического кондиционирования, в результате введения агентов, которые оказывают кардиопротекторный эффект, схожий со способами ишемического кондиционирования и механизмами их реализации. Среди важнейших таких агентов исполь-

зуют аденозин, опиоидные пептиды, брадикинин, ацетилхолин, монооксид азота, активаторы АТФ-зависимых калиевых каналов, ингибиторы митохондриальных пор и другие [6]. Таким образом, многообещающим является выяснение механизмов кардопротекторных эффектов ишемического кондиционирования и определение фармакологических подходов их регуляции с целью разработки эффективных способов и методов фармакологического кондиционирования.

Ранее нами в опытах на крысах было установлено, что дистантное ишемическое посткондиционирование (ДИПост), которое воспроизводилось 15-минутной ишемией нижних конечностей и выполнялось через 10 мин после 30-минутной острой ишемии миокарда с последующей 120-минутной реперфузией, оказывает инфаркт-лимитирующий эффект и сопровождается повышением уровня лактата в плазме крови у крыс на 87,7 % ($p < 0,05$) по сравнению с интактными животными [7]. Вместе с тем было выявлено, что посткондиционирование с помощью L-лактата (ПостЛ), которое осуществлялось путем введения в левую общую яремную вену нейтрализованного L-лактата в дозе 10 мг/кг через 25 мин от начала реперфузии после 30-минутной острой ишемии с последующей 120-минутной реперфузией миокарда, как и ДИПост, оказывают инфаркт-лимитирующий эффект [7]. На основании полученных данных нами было выдвинуто предположение, что повышение уровня лактата в крови (гиперлактатемия), возникающее после ДИПост в условиях ишемии-реперфузии миокарда, имеет значение в реализации его инфаркт-лимитирующего эффекта [7].

Как показано многочисленными научными исследованиями, в механизмах защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждений имеет значимость активность NO-синтазы (NOS), которая обеспечивает выработку монооксида азота (NO), и парасимпатическая регуляция сердечной деятельности, в частности активность периферических М-холинореактивных систем (М-ХРС) [8–10].

Известно также, что в организме старых животных происходят значительные морфофункциональные и биохимические изменения: 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, нередко также снижается активность NOS, что ведет к дефициту NO и развитию эндотелиальной дисфункции [11–14].

Такие данные дали основания полагать, что возрастные изменения в организме могут сказываться на кардиопротекторной эффективности ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда, а активность NOS и М-ХРС могут иметь значимость в механизмах ее реализации.

Цель исследования – выяснить кардиопротекторную эффективность ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и значимость активности NOS и М-ХРС в ее реализации.

Методы и материалы

Исследование проведено на 218 наркотизированных нелинейных белых крысах-самцах, разделенных на 2 возрастные группы: 90 молодых крыс, масса которых составляла 200–240 г, а возраст – 3–5 мес., и 128 старых крыс с массой 400–450 г. и возрастом 23–25 мес.

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).

Для наркотизации животных использовали тиопентал натрия в дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно. Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом через трахеостому при помощи аппарата искусственной вентиляции легких (Harvard Appartatus Rodent Ventilator, model 683, США). В ходе экспериментов непрерывно регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) во II стандартном отведении и системное артериальное давление (АД). На протяжении эксперимента изучались следующие показатели гемодинамики: среднее АД ($АД_{ср}$) (мм рт. ст.) и частота сердечных сокращений (ЧСС) (уд/мин).

С целью моделирования повреждения миокарда, вызываемого его ишемией-реперфузией, наркотизированным животным вскрывали грудную клетку в IV межреберном промежутке слева. После периода 15-минутной стабилизации гемодинамики крысам выполняли 30-минутную окклюзию передней нисходящей ветви левой коронарной артерии (ЛКА) путем механического ее пережатия при помощи лигатуры. Длительность реперфузии миокарда составляла 120 мин.

ПостЛ выполнялось животным, которым через 25 мин от начала репефузии вводили в левую общую яремную вену 0,5 мл 40 мМоль нейтрализованного раствора L-молочной кислоты (Sigma-Aldrich, США), т. е. в дозе 10 мг/кг. Нейтрализованный L-лактат готовили растворением L-молочной кислоты в 0,9 % растворе NaCl для инъекций с последующим доведением pH до 7,4 с помощью NaOH. Выбор дозы L-лактата 10 мг/кг был обусловлен необходимостью достижения концентрации, соответствующей уровню L-лактата сразу после моделирования ДИПост (15-минутная двусторонняя окклюзия бедренных артерий) [7].

Выяснение значимости активности М-ХРС в реализации кардиопротекторного эффекта ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс проводилось путем введения в левую внутреннюю яремную вену 0,2 %-го раствора М-холиноблокатора атропина (Sigma-Aldrich, США) в дозе 2 мг/кг за 10 мин до воспроизведения у крыс ПостЛ, а выяснение значимости активности NOS – после введения в левую внутреннюю яремную вену водного раствора метилового эфира N^G-нитро-L-аргинина (L-NAME) (Acros Organics, США) в дозе 25 мг/кг сразу после острой ишемии миокарда, а в дальнейшем через 25 мин выполнялось ПостЛ.

Зону ишемии (зону риска) выявляли путем введения в левую внутреннюю яремную вену 0,5 мл 5 %-го раствора красителя Evans Blue (Sigma-Aldrich, США) в конце реперфузии при повторной кратковременной окклюзии передней нисходящей ветви ЛКА. Зону риска определяли как зону, не окрашенную в синий цвет. Затем сердце извлекали и отделяли от него левый желудочек. После замораживания в морозильной камере (–20 °С в течение 30 мин) левый желудочек разрезали на 6 поперечных срезов. Срезы взвешивали на электронных весах Adventurer AR 1530 (Ohaus, Швейцария), затем их скани-

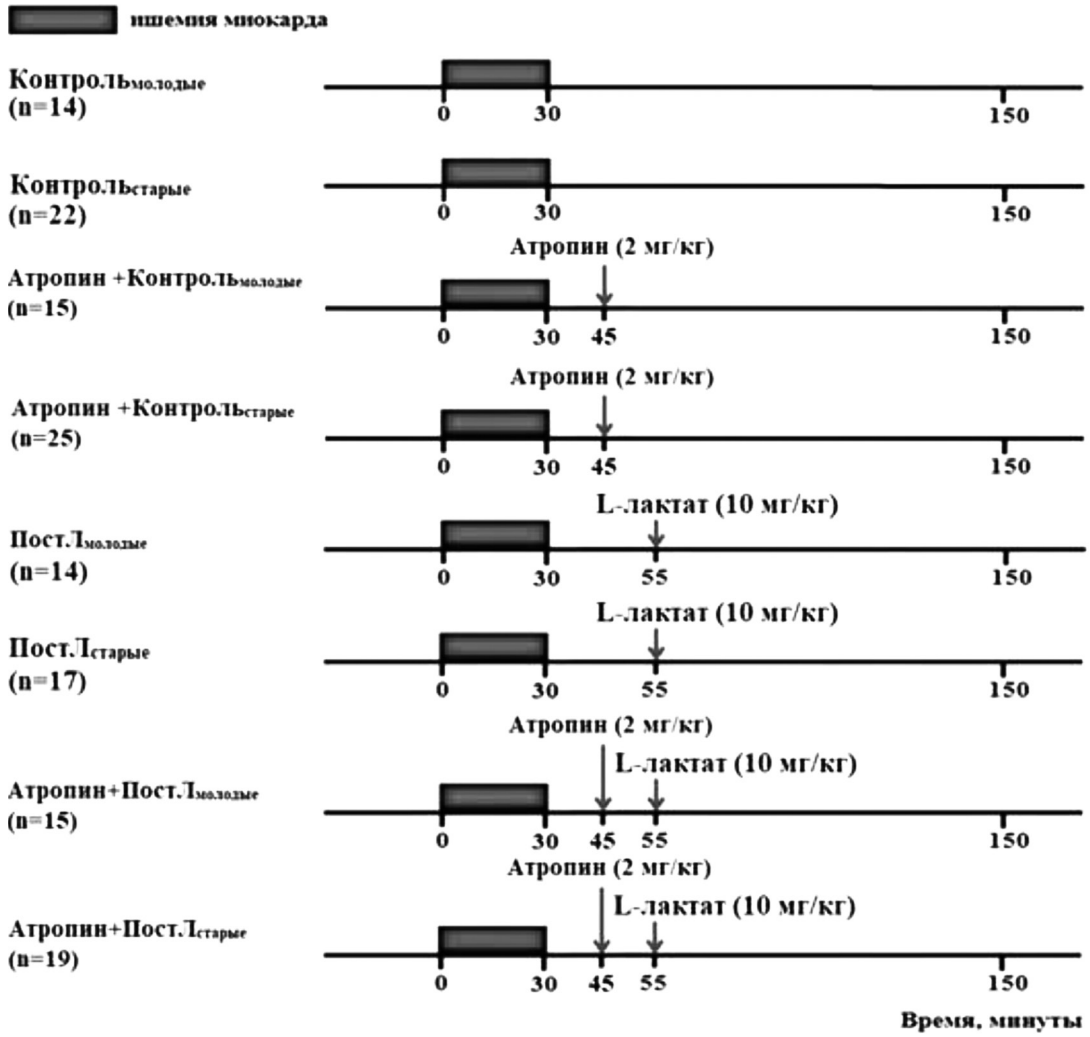


Рисунок 1. Схема протоколов эксперимента для изучения кардиопротекторной эффективности ПостЛ у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-ХРС атропина

ровали при помощи сканера Epson (Китай) с обеих сторон. При помощи компьютерной планиметрии с использованием программы Adobe Photoshop CC 2013 для каждого среза определяли отношение средней площади зоны риска к средней площади всего среза. После этого для идентификации зоны некроза (ЗН) срезы помещали в 1 %-й раствор 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида на 15 мин при температуре 37,0 °С. С целью идентификации ЗН в миокарде левого желудочка крыс использовали метод, основанный на определении активности дегидрогеназ [15]. Жизнеспособный миокард (клетки, сохранившие дегидрогеназную активность) окрашивался в кирпично-красный цвет, а некротизированная ткань была бледно-розового цвета. После 24-часовой инкубации срезов в 10 %-м растворе формалина в термостате при температуре 37,0 °С срезы сканировали повторно с обеих сторон. При помощи компьютерной планиметрии с использованием программы Adobe Photoshop CC 2013 для каждого среза миокарда левого желудочка определяли отношение средней площади ЗН к средней площади всего среза.

Экспериментальные группы молодых и старых крыс, на которых проводилось исследование кардиопротекторной эффективности ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда в условиях системного действия в организме животных блокатора М-ХРС атропина, представлены на рисунке 1.

На рисунке 2 представлены экспериментальные группы молодых и старых крыс, на которых проводилось исследование кардиопротекторной эффективности ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда в условиях системного действия в организме животных ингибитора NOS L-NAME.

Полученные в исследовании результаты анализировались с использованием стандартных пакетов статистических программ Statistica 13.3 (Statsoft Inc., США) и GraphPad Prism 9.3.1 (GraphPad Software, США). В работе использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с использованием тестов множественных сравнений Данна и Бонферрони, при этом результаты представлялись в виде: среднее ± стандартная ошибка среднего (M ± SEM). Для оценки статистической значимости различий данных в случае их непараметрического распределения использовали критерий Крускала–Уоллиса и тест множественных сравнений Данна. В данном случае результаты были представлены в виде медиана и интерквартильный размах (Me (Q1; Q3)). Уровень $p < 0,05$ рассматривался как статистически значимый.

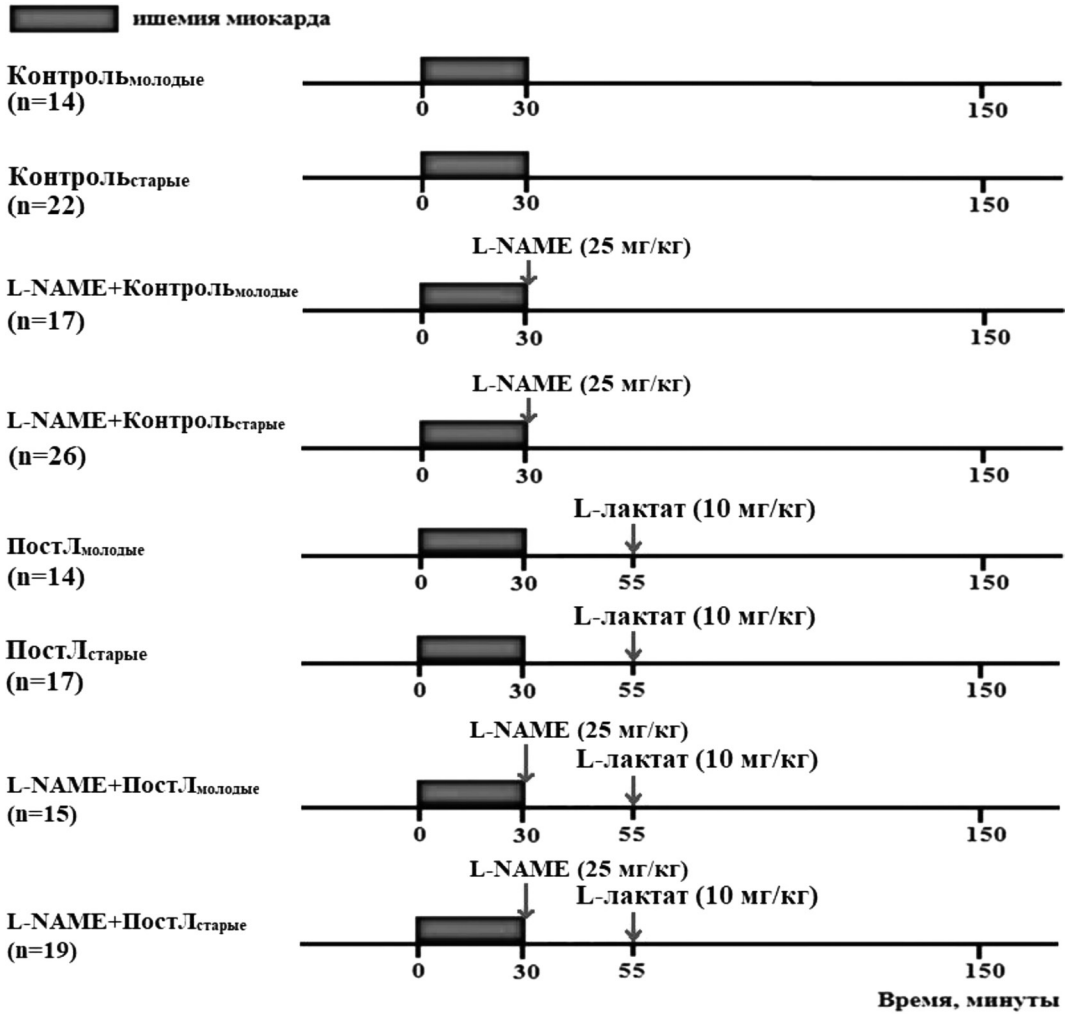


Рисунок 2. Схема протоколов эксперимента для изучения кардиопротекторной эффективности ПостЛ у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора NOS L-NAME

Результаты

Общая выживаемость крыс после острой коронарной окклюзии составила 66,1 % (74 крысы из 218 погибло в период острого инфаркта миокарда и последующей реперфузии). При этом в группе $Контроль_{молодые}$ выживаемость животных составила 85,7 %, в группе $Контроль_{старые}$ – 54,5 %, в группе Атропин + $Контроль_{молодые}$ – 80,0 %, в группе Атропин + $Контроль_{старые}$ – 48,0 %, в группе L-NAME + $Контроль_{молодые}$ – 70,6 %, в группе L-NAME + $Контроль_{старые}$ – 46,2 %, в группе $ПостЛ_{молодые}$ – 85,7 %, в группе $ПостЛ_{старые}$ – 70,6 %, в группе Атропин + $ПостЛ_{молодые}$ – 80,0 %, в группе Атропин + $ПостЛ_{старые}$ – 63,2 %, в группе L-NAME + $ПостЛ_{молодые}$ – 80,0 % и в группе L-NAME + $ПостЛ_{старые}$ – 63,2 %. Так, у старых крыс за время 30-минутной коронарооккклюзии и последующей 120-минутной реперфузии имело место значительное снижение выживаемости в сравнении с молодыми крысами (погибло 56 старых и 18 молодых крыс), что свидетельствует о более чем трехкратном снижении устойчивости миокарда старых крыс к повреждению, вызванному ишемией и реперфузией. В итоге из каждой группы животных для последующего анализа данных было отобрано по 12 крыс.

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

Первая часть исследования была посвящена выяснению кардиопротекторной эффективности ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и значимости активности NOS в ее реализации. Размер зоны инфаркта (ЗН) является важным показателем повреждения миокарда из-за его влияния на сократимость сердца. Установлено, что размер ЗН в миокарде левого желудочка у животных в группе $Контроль_{молодые}$ составил 45 ± 4 %, а в группе $Контроль_{старые}$ – 47 ± 5 %.

В условиях системного действия в организме L-NAME в группах контроля формировались следующие размеры зон некроза: в группе L-NAME + $Контроль_{молодые}$ – 46 ± 6 % и в группе L-NAME + $Контроль_{старые}$ – 49 ± 5 %. После внутривенного введения животным L-лактата (10 мг/кг) у крыс при ишемии-реперфузии миокарда в левом желудочке формировались следующие размеры ЗН: в группе $ПостЛ_{молодые}$ – 33 ± 3 % ($p < 0,01$ в сравнении с группами $Контроль_{молодые}$ и L-NAME + $Контроль_{молодые}$), а в группе $ПостЛ_{старые}$ – 35 ± 4 % ($p < 0,01$ в сравнении с группами $Контроль_{старые}$ и L-NAME + $Контроль_{старые}$). Размер ЗН в миокарде левого желудочка в группах молодых и старых животных, которым выполнялось внутривенное введение ингибитора NOS L-NAME в дозе 25 мг/кг сразу после острой ишемии миокарда, а затем через 25 мин от начала реперфузии внутривенно вводили L-лактат в дозе 10 мг/кг, был следующим: в группе L-NAME + $ПостЛ_{молодые}$ – 44 ± 4 %, а в группе L-NAME + $ПостЛ_{старые}$ – 37 ± 3 % ($p < 0,01$ в сравнении с группами $Контроль_{старые}$ и L-NAME + $Контроль_{старые}$) (рисунок 3).

Следовательно, полученные результаты свидетельствуют о наличии выраженного инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ у молодых и старых крыс. В условиях системного действия в организме молодых животных ингибитора NOS L-NAME (25 мг/кг), введение которого

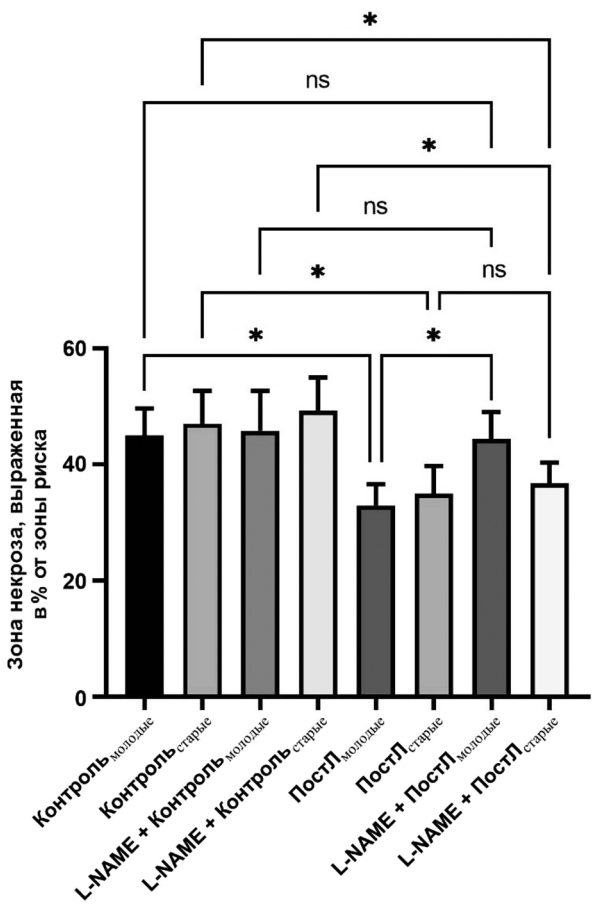


Рисунок 3. Влияние ПостЛ на размеры ЗН в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме L-NAME (25 мг/кг). * – $p < 0,01$ – различия статистически значимы; ns – различия статистически не значимы

в кровоток осуществлялось сразу после острой ишемии миокарда и за 25 мин до выполнения ПостЛ, ослабляется инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ, так как в левом желудочке сердца имела место более обширная (на 33,3 %, $p < 0,01$, $n = 12$) ЗН в сравнении с группой $ПостЛ_{молодые}$. У старых крыс после воспроизведения ПостЛ (10 мг/кг) в условиях угнетения активности NOS L-NAME (25 мг/кг) при ишемии-реперфузии миокарда инфаркт-лимитирующий эффект L-лактата сохраняется. Следовательно, результаты исследования дают основания полагать, что активность NOS имеет значимость в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ у молодых, но не у старых крыс.

Вторая часть исследования была посвящена выяснению кардиопротекторной эффективности ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-ХРС атропина. Для данной части исследования были взяты результаты размеров ЗН в группах $Контроль_{молодые}$, $Контроль_{старые}$, $ПостЛ_{молодые}$ и $ПостЛ_{старые}$. В контрольных группах крыс, которым осуществлялось введение на 15-й мин реперфузии блокатора М-ХРС атропина в дозе 2 мг/кг, формировались следующие размеры ЗН: в группе Атропин + $Контроль_{молодые}$ – 47 ± 5 %, а в группе Атропин + $Контроль_{старые}$ – 48 ± 7 %. Размер ЗН в группах молодых и старых животных, которым на 15-й мин 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 4).

Полученные результаты размеров ЗН в миокарде левого желудочка свидетельствуют о том, что 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 выполненного этапа исследования дают основания заключить, что активность периферических М-ХРС имеет значение в 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, свидетельствующее о нарушении процессов холинергической регуляции сердечной деятельности у таких животных [11–13].

В опытах на крысах показано, что ДИПост, моделируемое путем 15-минутной двусторонней ишемии бедренных артерий через 10 минут после ОИМ, как у молодых, так и у старых животных оказывает инфаркт-лимитирующий эффект и сопровождается повышением уровня L-лактата в плазме крови.

Впервые установлено, что ПостЛ, воспроизводимое путем введения в левую общую яремную вену нейтрализованного NaOH L-лактата в дозе 10 мг/кг через 25 мин от начала реперфузии, оказывает инфаркт-лимитирующий эффект и приводит к уменьшению размеров ЗН в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс на 26,7 и 25,5 % ($p < 0,01$) соответственно. На основании полученных данных был разработан новый

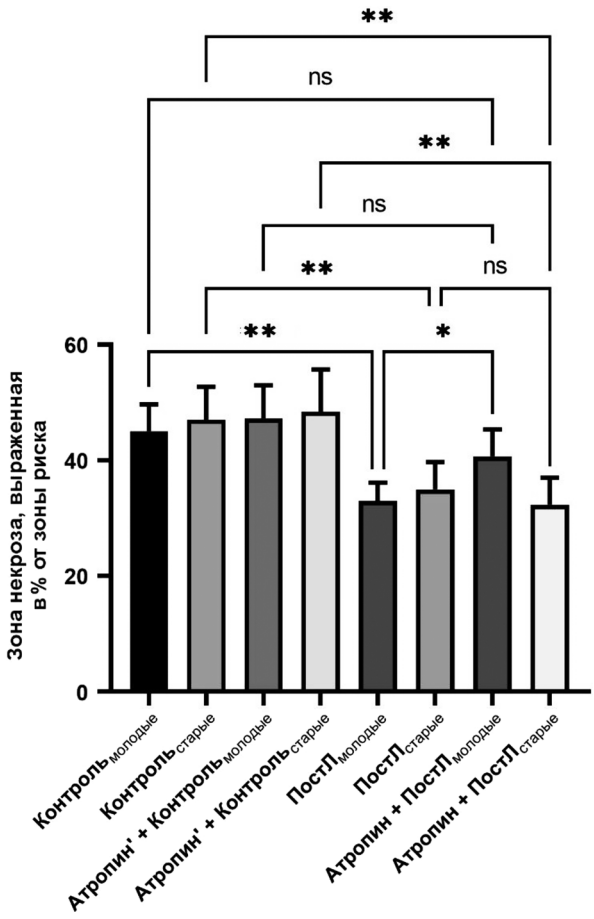


Рисунок 4. Влияние ПостΛ на размеры ЗН в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных атропина (2 мг/кг). */** – $p < 0,05$ / $p < 0,01$ – различия статистически значимы; ns – различия статистически не значимы

способ кардиопротекции, заключающийся в использовании посткондиционирования L-лактатом [16].

Впервые показано, что активности NOS и М-ХРС имеют значимость в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ПостΛ при ишемии-реперфузии миокарда у крыс в зависимости от их возраста. В условиях системного действия в организме животных как ингибитора NOS L-NAME в дозе 25 мг/кг, так и блокатора М-ХРС атропина в дозе 2 мг/кг инфаркт-лимитирующий эффект ПостΛ при ишемии-реперфузии миокарда сохраняется у старых, но не у молодых крыс.

Таким образом, есть основания полагать, что ПостΛ-индуцированная защита миокарда при реперфузионном синдроме у старых крыс может быть менее зависима от NO-ергических и М-холинергических механизмов, в то время как у молодых животных данные системы играют ключевую роль в кардиопротекции.

Исследование выполнено в рамках ГПНИ «Трансляционная медицина» подпрограммы 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки» по заданию 1.26 «Изучить кардиопротекторную эффективность посткондиционирования с помощью лактата при ишемии-реперфузии миокарда и выяснить механизмы ее реализации» (номер государственной регистрации 20220402, срок выполнения 2022–2024 гг.), инициативной НИР кафедры патологической физиологии «Изучить противоишемическую и антиаритмическую эффективность дистантного ишемического пре- и посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс с дислипидемией» (номер государственной регистрации 20201677, срок выполнения 2021–2025 гг.).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Cardioprotective* response of remote ischemic preconditioning: revealing possible role of cannabinoid type 2 receptor and AMPK-mediated autophagy in rats / K. Kumar, H. N. Yadav, A. S. Jaggi [et al.] // Journal of Cardiovascular and Thoracic Research. – 2025. – Vol. 17, № 4. – P. 243–256. – doi: 10.34172/jcvtr.025.33453.

2. *Лупанов*, В. П. Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда / В. П. Лупанов, А. В. Максименко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 96–103.

3. *Individual* and combined effects of ischemic conditioning strategies on infarct size after myocardial ischemia reperfusion / A. Elmahdy, M. Krasnikova, A. Jha [et al.] // Scientific Reports. – 2025. – Vol. 15. Article ID 32006. – doi: 10.1038/s41598-025-17442-y.

4. *Remote* ischemic conditioning in intensive care: from bench to bedside / S. Benghanem, L. Stiel, Y. Jouan [et al.] // Annals of intensive care. – 2026. – Vol. 16. – Article ID 100018. – doi: 10.1016/j.aicoj.2025.100018.

5. *Кардиопротективные* эффекты ишемического кондиционирования: современные представления о механизмах, экспериментальные подтверждения, клиническая реализация / А. Е. Баутин, Л. И. Карпова, А. О. Маричев [и др.] // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 50–62.

6. *Шляхто*, Е. В. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткондиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии / Е. В. Шляхто, Е. М. Нифонтов, М. М. Галагудза // Креативная кардиология. – 2007. – № 1–2. – С. 75–101.

7. *Чепелев*, С. Н. Инфаркт-лимитирующая эффективность фармакологического посткондиционирования с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте / С. Н. Чепелев, Ф. И. Висмонт // Медицинский журнал. – 2021. – № 1. – С. 104–109.

8. *Totzeck*, M. Nitrite-Nitric Oxide Signaling and Cardioprotection / M. Totzeck, U. B. Hendgen-Cotta, T. Rassaf // Advances in Experimental Medicine & Biology. – 2017. – Vol. 982. – P. 335–346. – doi: 10.1007/978-3-319-55330-6.

9. *Role* of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning / M. Donato, B. Buchholz, M. Rodríguez [et al.] // Experimental Physiology. – 2013. – Vol. 98, № 2. – P. 425–434. – doi: 10.1113/expphysiol.2012.066217.

10. *Revisiting* the cardioprotective effects of acetylcholine receptor activation against myocardial ischemia/reperfusion injury / K. Intachai, S. C. Chattipakorn, N. Chattipakorn [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – Vol. 19, № 9. – Article ID 2466. – P. 1–20. – doi: 10.3390/ijms19092466.

11. *Фролькис*, В. В. Нервная регуляция функции сердца при старении / В. В. Фролькис, Н. С. Верхратский, В. Г. Шевчук // Физиологический журнал СССР имени И. М. Сеченова. – 1977. – Т. 63, № 8. – С. 1134–1143.

12. *Acetylcholine* as an age-dependent non-neuronal source in the heart / O. R. Rana, P. Schauerte, R. Kluttig [et al.] // Autonomic Neuroscience. – 2010. – Vol. 156, № 1–2. – P. 82–89. – doi: 10.1016/j.autneu.2010.04.011.

13. *Aging-Induced* Biological Changes and Cardiovascular Diseases / J. O. Fajemiroye, L. C. da Cunha, R. Saavedra-Rodríguez [et al.] // BioMed Research International. – 2018. – Vol. 2018. – Article ID 7156435. – P. 1–14. – doi: 10.1155/2018/7156435.

14. *Чепелев*, С. Н. О значимости монооксида азота в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс / С. Н. Чепелев, Ф. И. Висмонт // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 353–363. – doi: 10.29235/1814-6023-2020-17-3-353-363.

15. *Fishbein*, M. C. Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique / M. C. Fishbein // American Heart Journal. – 1981. – Vol. 101, № 5. – P. 593–600. – doi: 10.1016/0002-8703(81)90226-x.

16. *Способ* фармакологического моделирования повышения устойчивости миокарда крыс к ишемически-реперфузионным повреждениям: пат. Респ. Бел. № 24534 / С. Н. Чепелев, Ф. И. Висмонт. – заявка № a20230303 от 30.11.2023; опубл. 03.02.2025 // Официальный бюллетень «Изобретения. Полезные модели. Промышленные образцы. Топологии интегральных микросхем» / Национальный центр интеллектуальной собственности. – 2025. – № 1. – Патент № 24534. – 6 с.

References

1. *Cardioprotective* response of remote ischemic preconditioning: revealing possible role of cannabinoid type 2 receptor and AMPK-mediated autophagy in rats / K. Kumar, H. N. Yadav, A. S. Jaggi [et al.] // Journal of Cardiovascular and Thoracic Research. – 2025. – Vol. 17, № 4. – P. 243–256. – doi: 10.34172/jcvtr.025.33453.

2. *Lupanov*, V. P. [Protective ischemia in cardiology. Myocardial conditioning forms] / V. P. Lupanov, A. V. Maksimenko // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2011. – Vol. 10, № 1. – P. 96–103 [In Russian].

3. *Individual* and combined effects of ischemic conditioning strategies on infarct size after myocardial ischemia reperfusion / A. Elmahdy, M. Krasnikova, A. Jha [et al.] // Scientific Reports. – 2025. – Vol. 15. Article ID 32006. – doi: 10.1038/s41598-025-17442-y.

4. *Remote* ischemic conditioning in intensive care: from bench to bedside / S. Benghanem, L. Stiel, Y. Jouan [et al.] // Annals of intensive care. – 2026. – Vol. 16. – Article ID 100018. – doi: 10.1016/j.aicoj.2025.100018.

5. *Kardioprotektivnye* effekty ishemicheskogo kondicionirovaniya: sovremennye predstavleniya o mekhanizmah, eksperimental'nye podtverzhdeniya, klinicheskaya realizaciya [Cardioprotective effects of ischemic conditioning. Up-to-date information in physiology, experimental evidences and clinical applications] / A. E. Bautin, L. I. Karpova, A. O. Marichev [et al.] // Translјacionnaja medicina = Translational Medicine. – 2016. – Vol. 3, № 1. – P. 50–62 [In Russian].

6. *Shlyachto*, E. V. Ogranichenie ishemicheskogo i reperfuzionnogo povrezhdeniya miokarda s pomoshch'yu pre- i postkondicionirovaniya: molekulyarnye mekhanizmy i misheni dlya farmakoterapii [Limitation of ischemic and reperfusion injury of the myocardium using pre- and postconditioning: molecular mechanisms and targets for pharmacotherapy] / E. V. Shlyachto, E. M. Nifontov, M. M. Galagudza // Kreativnaya kardiologiya = Creative Cardiology. – 2007. – № 1–2. – P. 75–101 [In Russian].

7. *Chepelev*, S. N. Infarkt-limitiruyushchaya effektivnost' farmakologicheskogo postkondicionirovaniya s pomoshch'yu molochnoj kisloty pri ishemii-reperfuzii miokarda v eksperimente [Infarct-limiting efficiency of pharmacological postconditioning using lactic acid in the experiment of myocardial ischemia-reperfusion] / S. N. Chepelev, F. I. Vismont // Meditsinskiy zhurnal = Medical journal. – 2021. – № 1. – P. 104–109 [In Russian].

8. *Totzeck*, M. Nitrite-Nitric Oxide Signaling and Cardioprotection / M. Totzeck, U. B. Hendgen-Cotta, T. Rassaf // Advances in Experimental Medicine & Biology. – 2017. – Vol. 982. – P. 335–346. – doi: 10.1007/978-3-319-55330-6.

9. *Role* of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning / M. Donato, B. Buchholz, M. Rodríguez [et al.] // Experimental Physiology. – 2013. – Vol. 98, № 2. – P. 425–434. – doi: 10.1113/expphysiol.2012.066217.

10. *Revisiting* the cardioprotective effects of acetylcholine receptor activation against myocardial ischemia/reperfusion injury / K. Intachai, S. C. Chattipakorn, N. Chattipakorn [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – Vol. 19, № 9. – Article ID 2466. – P. 1–20. – doi: 10.3390/ijms19092466.

11. *Frol'kis*, V. V. Nervnaya regulyaciya funkcii serdca pri starenii [Nervous regulation of heart function during aging] / V. V. Frol'kis, N. S. Verkhratskii, V. G. Shevchuk // Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I. M. Sechenova = echenov physiological journal of the USSR. – 1977. – Vol 63, № 8. – P. 1134–1143 [In Russian].

12. *Acetylcholine* as an age-dependent non-neuronal source in the heart / O. R. Rana, P. Schauerte, R. Kluttig [et al.] // Autonomic Neuroscience. – 2010. – Vol. 156, № 1–2. – P. 82–89. – doi: 10.1016/j.autneu.2010.04.011.

13. *Aging-Induced* Biological Changes and Cardiovascular Diseases / J. O. Fajemiroye, L. C. da Cunha, R. Saavedra-Rodríguez [et al.] // BioMed Research International. – 2018. – Vol. 2018. – Article ID 7156435. – P. 1–14. – doi: 10.1155/2018/7156435.

14. *Chepelev*, S. N. Significance of nitrogen monoxide in the implementation of the infarctlimiting effect of remote ischemic postconditioning in myocardial ischemia-reperfusion in young and old rats / S. N. Chepelev, F. I. Vismont // Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. – 2020. – Vol. 17, № 3. – P. 353–363 [in Russian]. – doi: 10.29235/1814-6023-2020-17-3-353-363.

15. *Fishbein*, M. C. Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique / M. C. Fishbein // American Heart Journal. – 1981. – Vol. 101, № 5. – P. 593–600. – doi: 10.1016/0002-8703(81)90226-x.

16. *Sposob* farmakologicheskogo modelirovaniya povysheniya ustojchivosti miokarda krys k ishemicheski-reperfuzionnym povrezhdeniyam: pat. Resp. Bel. № 24534 [Method for pharmacological modeling of increasing the resistance of rat myocardium to ischemia-reperfusion injury: pat. Resp. Bel. № 24534] / S. N. Chepelev, F. I. Vismont. – application № a20230303 dated 30.11.2023; published 03.02.2025 // Official Bulletin "Inventions. Utility Models. Industrial Designs. Topographies of Integrated Circuits" / National Intellectual Property Center. – 2025. – № 1. – Patent № 24534. – 6 p. [In Russian].

Поступила 13.05.2026 г.