

О значимости периферических М-холинореактивных систем в реализации кардиопротекторных эффектов дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс

Чепелев С. Н., Висмонт Ф. И., Юшкевич П. Ф.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Поиск новых эффективных методов предотвращения или ослабления ишемического повреждения миокарда и механизмов их реализации является актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины. Целью исследования было выяснить значимость периферических М-холинореактивных систем в реализации кардиопротекторных эффектов дистантного ишемического посткондиционирования (ДИПостК) при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс. В ходе исследования выявлено, что ДИПостК оказывает инфаркт-лимитирующий эффект при ишемии-реперфузии миокарда как у молодых, так и старых крыс, однако в условиях системного действия атропина (2 мг/кг) инфаркт-лимитирующий эффект ДИПостК сохранялся только у старых крыс. Установлено, что ДИПостК у старых крыс после введения в организм животных атропина приводило к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка на 59,6 % ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой старых крыс. По-видимому, активность периферических М-холинореактивных систем имеет значение в механизмах реализации кардиопротекторных эффектов ДИПостК у молодых, но не у старых крыс.

Ключевые слова: дистантное ишемическое посткондиционирование, старые крысы, инфаркт-лимитирующий эффект, зона риска, зона некроза.

Введение. В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС), наиболее часто встречающееся заболевание сердечно-сосудистой системы, является важнейшей причиной смертности в развитых

странах мира и в Республике Беларусь в частности [2]. Учитывая большую частоту инвалидизации и сложность реабилитации пациентов с инфарктом миокарда, ИБС представляет собой не только значимую медицинскую, но и важную государственную проблему. В связи с этим поиск новых эффективных методов предотвращения или ослабления ишемического повреждения миокарда остается актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины.

В последние годы объектом повышенного интереса ведущих мировых исследователей в области экспериментальной и клинической кардиологии являются кардиопротекторные (противоишемический и антиаритмический) эффекты локального и дистантного ишемического пре- и посткондиционирования (ДИПостК).

Важнейшее преимущество ДИПостК перед локальным, облегчающим его внедрение в клиническую практику, состоит в его малой инвазивности, технической простоте и оказании сопоставимого эффекта с эффектом локального посткондиционирования [1]. Более того, для эффективного применения любого варианта прекодиционирования (локального или дистантного), как меры профилактической кардиопротекции, необходимо точно знать, когда наступит ишемия, требующая защиты миокарда, что практически невозможно. Посему мощный кардиопротекторный потенциал прекодиционирования остается по большей части клинически не использованным. Отсюда ишемическое посткондиционирование и особенно дистантное, которое воспроизводится ишемией конечностей, осуществляемой после острой ишемии миокарда, имеет несомненное преимущество перед различными вариантами прекодиционирования, так как может быть использовано после наступления продолжительной ишемии миокарда, в то время как попытка реализовать прекодиционирование в преинфарктный период осложняется непредсказуемостью времени развития инфаркта [4].

В клинической практике необходимость защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения чаще всего возникает у пациентов с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, к числу которых относится и возраст.

На сегодняшний день накоплено большое количество сведений, подчеркивающих важную роль парасимпатической регуляции сердечной деятельности в механизмах защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждений [2, 5, 7, 8].

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 [3, 4].

Принимая во внимание имеющиеся факты, что в организме старых животных происходят значительные морфофункциональные и биохимические изменения [1, 3, 8], были основания полагать, что возрастные изменения органов и тканей могут оказывать существенное влияние на кардиопротекторную эффективность ДИПостК у старых крыс. В то же время, имеющиеся сведения о противоишемической и антиаритмической эффективности ДИПостК в условиях наличия такого сопутствующего фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, как возраст, не многочисленны и весьма противоречивы [1, 3, 8]. Причины такого расхождения результатов исследования до сих пор не выяснены. Выяснение значимости М-холинореактивных систем в реализации таких эффектов до сих пор не было предметом специального исследования.

Цель работы — выяснение значимости м-холинореактивных систем в реализации кардиопротекторных эффектов ДИПостК при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс.

Материалы и методы. Исследование эффективности ДИПостК выполнено на 42 наркотизированных нелинейных белых крысах-самцах, разделенных на две возрастные группы: 21 молодая (молод) крыса, массой — 220 ± 20 г, возрастом — 4 ± 1 мес. и 21 старая (стар) крыса, массой — 400–450 г, возрастом — 24 ± 1 мес. Все животные были разделены на 6 групп: Контроль_{молод} ($n = 7$), Контроль_{стар} ($n = 7$), ДИПостК_{молод} ($n = 7$), ДИПостК_{молод+атропин} ($n = 7$), ДИПостК_{стар} ($n = 7$), ДИПостК_{стар+атропин} ($n = 7$). Эксперименты выполнялись в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными, а также требованиями Директивы Европейского этического комитета 86/609/ЕЕС от 24.11.1986 г., Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях от 18.03.1986 и ТКП 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика» (утв. постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 56 от 28.03.2008).

Животные содержались в условиях вивария Белорусского государственного медицинского университета в соответствии с нормативами индивидуального размещения. Световой режим соответствовал естественному уровню освещенности в течение суток. Температура воздуха в виварии поддерживалась на уровне 20–25 °С, что находится в пределах термонейтральной зоны для крыс. Относительная

влажность воздуха составляла 50–70 %. Температура и относительная влажность воздуха регистрировались ежедневно с помощью гигрометра психрометрического ВИТ-1. При выполнении работы особое внимание уделялось шумовому режиму содержания животных, так как высокий уровень шума способствует развитию стресса у крыс. Рацион крыс состоял из комбикорма КК-92/ПХЧ-5, количество которого определялось Нормами кормления лабораторных животных. Питьевой режим соответствовал принципу *ad libitum*. Все манипуляции с животными проводились в течение дня с 8:00 до 18:00. Формирование экспериментальных групп животных осуществлялось методом случайной выборки.

Острую коронарную недостаточность у крыс воспроизводили по методике, описанной С. Clarketal. Для наркотизации животных использовали этаминал натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно с последующей внутривенной инфузией поддерживающей дозы 10 мг/кг/час. Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом при помощи аппарата искусственной вентиляции легких с частотой дыхания 56–60 в минуту. Наличие проходимости дыхательных путей контролировалось по давлению в трахее, нормальным значением которого на вдохе считалось 10–15 мм рт. ст. Температура тела измерялась в прямой кишке с помощью электротермометра *Harvard* (Великобритания) и поддерживалась электрогрелкой на уровне $37,0 \pm 0,5$ °С. Грудную клетку наркотизированного животного вскрывали в четвертом межреберном промежутке слева. После периода 15-минутной стабилизации гемодинамики крысам выполняли 30-минутную окклюзию левой коронарной артерии (ЛКА) путем механического ее пережатия при помощи фишки. Согласно современным экспериментальным данным считается, что длительность коронарной окклюзии у крыс, равная 30–40 мин, является достаточной для формирования зоны некроза миокарда, составляющей около 50 % от зоны риска. Окклюзия артерии подтверждалась цианозом ишемизированной области, снижением артериального давления (АД) (на 10–20 мм рт. ст.) и подъемом сегмента ST на ЭКГ. Реперфузия миокарда достигалась удалением фишки и подтверждалась исчезновением цианоза и возвращением сегмента ST к изолинии. Длительность реперфузии составляла 120 мин, поскольку, согласно имеющимся литературным данным, указанный интервал времени является достаточным для формирования в миокарде крыс зоны некроза.

ДИПостК выполнялось в соответствии с протоколом исследования, представленным М. Basalay [et al.] [4], согласно которому животные групп ДИПостК дополнительно подвергались воздействию 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий через 10 мин после 30-минутной острой ишемии миокарда.

В ходе экспериментов непрерывно регистрировались ЭКГ во II стандартном отведении и системное артериальное давление (АД), полученные при этом данные обрабатывались с помощью компьютерной программы *Spike 4*. Для определения АД крысам канюлировали правую общую сонную артерию. Изучались также следующие показатели гемодинамики: среднее АД (АД_{ср.}), частота сердечных сокращений (ЧСС), двойное произведение (ДП). АД_{ср.} рассчитывали как АД диастолическое + 1/3(АД систолическое – АД диастолическое), ДП – как ЧСС·АД систолическое/100. Показатели гемодинамики регистрировались непрерывно в течение эксперимента и оценивались в конце 15-минутной стабилизации гемодинамики после вскрытия грудной клетки, в начале 30-минутной окклюзии ЛКА, в начале реперфузии, а также каждые 30 мин в течение реперфузии.

Зону риска выявляли путем введения в левую общую яремную вену 0,5 мл 5%-ного раствора синьки Эванса (*Sigma*, США) в конце реперфузии при кратковременной повторной окклюзии ЛКА. Для идентификации зоны риска в миокарде левого желудочка крыс использовали метод, основанный на определении активности дегидрогеназ. Зона риска определялась как зона, не окрашенная в синий цвет. Затем сердце извлекали и отделяли левый желудочек. После замораживания в морозильной камере (–20 °С в течение 30 мин) левый желудочек разрезали и готовили 6 поперечных срезов. Срезы взвешивали на торсионных весах и сканировали при помощи сканера «Epson» с обеих сторон. После этого, для идентификации зоны некроза, срезы помещали в 1%-ный раствор трифенилтетразолия хлорида на 15 мин при температуре 37 °С. При этом жизнеспособный миокард (клетки, сохранившие дегидрогеназную активность) окрашивался в кирпично-красный цвет, а некротизированная ткань была белесой. После 24-часовой инкубации срезов в 10%-ном растворе формалина срезы сканировали повторно с обеих сторон. При помощи компьютерной планиметрии с использованием программы *Adobe PhotoshopCC 2017* для каждого среза миокарда левого желудочка определяли зону некроза. В дальнейшем рассчитывали отношение средней площади зоны некроза к средней площади всего среза. Расчет общей зоны некроза (в протентах от массы зоны риска) в миокарде левого желудочка осуществляли путем деления суммарного значения масс зон некроза всех срезов левого желудочка на арифметическую сумму значений масс зон риска всех срезов левого желудочка и умножением на 100 %.

Для оценки антиаритмического эффекта ДИПостК подсчитывалась общая длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной острой коронарной окклюзии — фибрилляции желу-

дочков (ФЖ), пароксизмальной желудочковой тахикардии (ПЖТ), парной желудочковой экстрасистолии, желудочковой экстрасистолии по типу бигеминии, также оценивалось наличие реперфузионных нарушений сердечного ритма. На основе полученных данных рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й; 75-й процентиля). При сравнении групп использовали критерий Крускала — Уоллиса и тест множественных сравнений Данна.

Критериями исключения животных из опытов являлись ЧСС до начала эксперимента менее 300 уд/мин и среднее АД ниже 60 мм. рт. ст.

Изучение кардиопротекторной эффективности ДИПостК при ишемии и реперфузии миокарда у старых и молодых крыс в условиях блокады М-холинореактивных систем проводилось путем внутривенного введения в левую общую яремную вену 0,2 % раствора М-холиноблокатора атропина (*Sigma*, США) в дозе 2 мг/кг за 10 мин до воспроизведения ДИПостК.

Полученные в исследовании результаты анализировались с использованием стандартных пакетов статистических программ *Statistica10* и *GraphPad Prism*. Для оценки нормальности распределения анализируемых показателей применялся критерий Колмогорова — Смирнова. Статистическую значимость различий полученных данных в случае их параметрического распределения оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (*ANOVA*) с использованием тестов множественных сравнений Данна и Бонферрони. Результаты исследования при их параметрическом распределении представлялись в виде: среднее ± стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Для оценки статистической значимости различий данных в случае их непараметрического распределения использовали критерий Крускала — Уоллиса и тест множественных сравнений Данна. При непараметрическом распределении результаты исследования были представлены в виде: медиана и интерквартильный размах (25-й; 75-й процентиля). Для оценки статистической значимости различий качественных параметров применялся точный метод Фишера (ТМФ). Уровень $p < 0,05$ рассматривался как статистически значимый.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в группах Контроль_{стар}, ДИПостК_{стар}, а также Контроль_{молод}, ДИПостК_{молод} статистически значимых отличий АД_{ср} и ЧСС на протяжении эксперимента по сравнению с их исходными значениями не выявлено. В группах старых крыс, в которых за 10 мин до воспроизведения ДИПостК осуществлялось внутривенное введение М-холиноблокатора атропина в дозе 2 мг/кг (ДИПостК_{стар+атропин}), показатели АД_{ср} и ЧСС на протяжении эксперимента статистически значимо не отличались от своих исходных значений. В группах молодых крыс, в которых за 10 мин до воспроизведения ДИПостК осуществлялось внутривенное введение блокатора периферических М-холинореактивных систем атропина в дозе 2 мг/кг (ДИПостК_{молод+атропин}), значимых отличий АД_{ср} и ЧСС на протяжении эксперимента по сравнению с исходными значениями не выявлено (таблица 1).

Таблица 1 — Значения показателей гемодинамики на протяжении эксперимента у старых и молодых крыс

Экспериментальные группы		Старые крысы			Молодые крысы		
		Контроль, <i>n</i> = 7	ДИПостК, <i>n</i> = 7	ДИПостК + атропин, <i>n</i> = 7	Контроль, <i>n</i> = 7	ДИПостК, <i>n</i> = 7	ДИПостК + атропин, <i>n</i> = 7
До начала ОИМ	АД _{ср}	88 ± 10	97 ± 7	111 ± 9	86 ± 5	73 ± 3	84 ± 5
	ЧСС	462 ± 18	436 ± 24	410 ± 25	417 ± 9	410 ± 16	427 ± 19
Начало ОИМ	АД _{ср}	64 ± 4	77 ± 6	92 ± 9	77 ± 8	74 ± 4	82 ± 6
	ЧСС	408 ± 48	458 ± 10	365 ± 7	439 ± 6	429 ± 14	445 ± 21
Начало реперфузии	АД _{ср}	72 ± 6	87 ± 6	91 ± 10	74 ± 2	74 ± 4	73 ± 5
	ЧСС	410 ± 46	476 ± 16	345 ± 13	413 ± 16	410 ± 23	407 ± 21
30' реперфузии	АД _{ср}	69 ± 3	84 ± 4	91 ± 9	74 ± 4	75 ± 4	75 ± 5
	ЧСС	403 ± 50	473 ± 7	328 ± 13	411 ± 12	404 ± 22	417 ± 19
60' реперфузии	АД _{ср}	74 ± 5	84 ± 6	93 ± 8	73 ± 4	78 ± 4	75 ± 4
	ЧСС	403 ± 43	464 ± 14	333 ± 17	413 ± 15	410 ± 22	405 ± 25
90' реперфузии	АД _{ср}	79 ± 7	83 ± 5	95 ± 6	78 ± 3	77 ± 4	78 ± 5
	ЧСС	411 ± 42	461 ± 10	328 ± 15	433 ± 14	396 ± 19	420 ± 17
120' реперфузии	АД _{ср}	76 ± 6	82 ± 5	95 ± 6	82 ± 5	85 ± 3	80 ± 4
	ЧСС	388 ± 42	471 ± 13	315 ± 16*	436 ± 20	426 ± 16	433 ± 14

* — $p < 0,05$ — статистически значимые различия ЧСС по сравнению с исходными значениями.

При проведении исследования установлено, что величина ДП в анализируемых группах старых и молодых крыс до начала острой коронарной окклюзии статистически значимо не различалась. Кроме того, на протяжении эксперимента во всех экспериментальных группах старых и молодых крыс отличий ДП от своих исходных значений также не выявлено ($p > 0,05$). Следовательно, были основания полагать, что старые и молодые животные всех анализируемых групп до начала эксперимента характеризовались сходной потребностью миокарда в кислороде. На протяжении исследования потребность миокарда в кислороде в экспериментальных группах старых и молодых крыс также не изменялась.

При изучении антиаритмической эффективности ДИПостК при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина (2 мг/кг) установлено, что длительность ишемических нарушений сердечного ритма в группе Контроль_{стар} составила 75 (44; 164) с, в группе ДИПостК_{стар} — 72 (33; 226) с, в группе ДИПостК_{стар+атропин} — 50 (22; 151) с. Во время 30-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии миокарда у молодых крыс имели место нарушения сердечного ритма продолжительностью в группе Контроль_{молод} 198 (14; 239) с, в группе ДИПостК_{молод} — 153 (109; 166) с, в группе ДИПостК_{молод+атропин} — 108 (52; 136) с (рисунок 1).

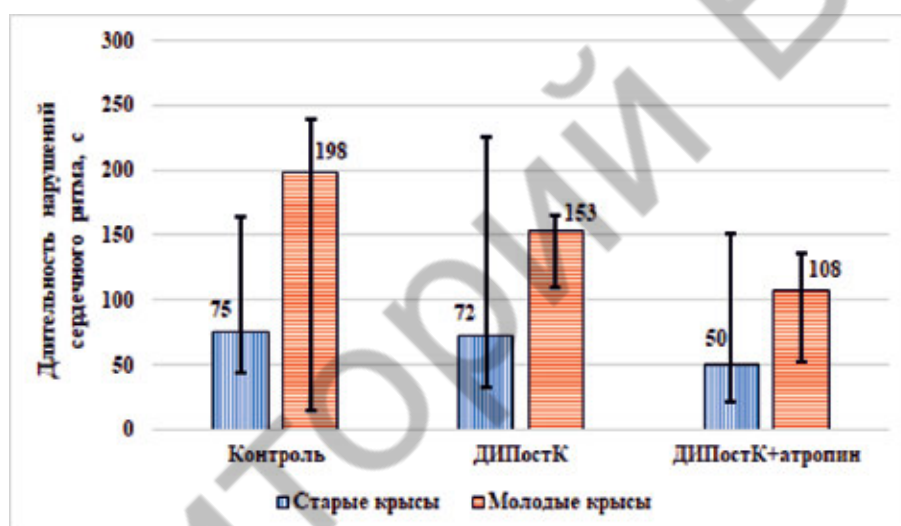


Рисунок 1 — Длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии миокарда у старых и молодых крыс

При выполнении исследования также установлено, что у старых крыс во время острой ишемии миокарда в группе Контроль_{стар} у 4 из 7 крыс отмечалась ФЖ, а у 6 животных данной группы была выявлена ПЖТ. Реперфузионные нарушения сердечного ритма имели место у 6 крыс группы Контроль_{стар}. В группе ДИПостК_{стар} в период острой коронарной окклюзии у 3 из 7 крыс отмечалась ФЖ ($p > 0,05$), а ПЖТ имела место у 4 крыс данной группы ($p > 0,05$). Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались у 5 животных группы ДИПостК_{стар} ($p > 0,05$). В группе ДИПостК_{стар+атропин} в период 30-минутной ишемии миокарда ФЖ была выявлена у 3 из 7 животных ($p > 0,05$), в то время как ПЖТ отмечалась у 5 крыс данной группы ($p > 0,05$). Реперфузионные аритмии имели место у всех животных группы ДИПостК_{стар+атропин} ($p > 0,05$).

Таким образом, у старых крыс длительность ишемических нарушений сердечного ритма в группах ДИПостК_{стар} и ДИПостК_{стар+атропин} сопоставима с таковой в группе Контроль_{стар}, что вполне очевидно, учитывая то, что ДИПостК и введение животным на первой минуте реперфузии атропина в дозе 2 мг/кг не могли оказывать влияние на выраженность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной ишемии миокарда.

У молодых крыс длительность нарушений сердечного ритма во время острой ишемии миокарда в группах ДИПостК_{молод} и ДИПостК_{молод+атропин} статистически значимо не отличалась по сравнению с группой Контроль_{молод}.

В анализируемых группах старых и молодых крыс отмечались сопоставимые размеры зоны риска в миокарде левого желудочка ($p > 0,05$).

При изучении противоишемической эффективности ДИПостК при ишемии и реперфузии миокарда у старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина (2 мг/кг) установлено, что размер зоны некроза в миокарде левого желудочка в группе Контроль_{стар} составил $47 \pm 3 \%$, в группе ДИПостК_{стар} — $24 \pm 2 \%$ ($p < 0,01$), в группе ДИПостК_{стар+атропин} — $19 \pm 2 \%$ ($p < 0,01$).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у старых крыс после воспроизведения ДИПостК, а также после внутривенного введения животным атропина в дозе 2 мг/кг, которое осуществлялось за 10 мин до выполнения ДИПостК, при ишемии и реперфузии миокарда в левом желудочке формировались менее обширные зоны некроза по сравнению с группой Контроль_{стар}. Таким образом, у старых крыс имеет место выраженный противоишемический эффект ДИПостК. В условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина (2 мг/кг) у старых крыс ДИПостК также оказывает противоишемический эффект.

У молодых крыс выявлены следующие размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка: в группе Контроль_{молод} — $46 \pm 4 \%$, в группе ДИПостК_{молод} — $25 \pm 2 \%$ ($p < 0,01$ по сравнению с группой Контроль_{молод}), в группе ДИПостК_{молод+атропин} — $38 \pm 3 \%$ ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль_{молод}) (рисунок 2).

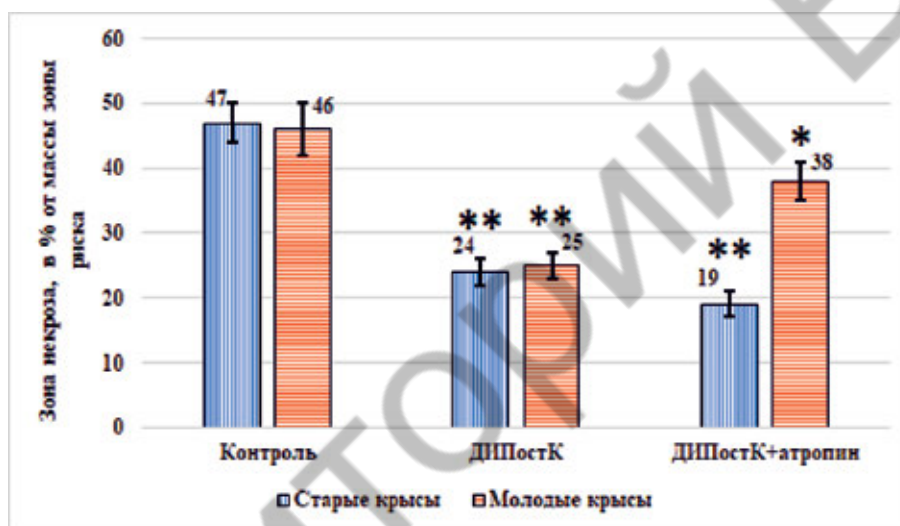


Рисунок 2 — Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка у старых и молодых крыс: */** — $p < 0,05$ / $p < 0,01$ — статистически значимые отличия размеров зоны некроза у молодых и старых крыс в группах ДИПостК и ДИПостК+атропин по сравнению с соответствующими возрастными группами Контроль

При проведении исследования установлено, что у молодых крыс после воспроизведения ДИПостК имело место статистически значимое снижение размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка по сравнению с группой Контроль. Однако после внутривенного введения животным атропина в дозе 2 мг/кг, которое осуществлялось за 10 мин до воспроизведения ДИПостК, у молодых крыс при ишемии и реперфузии миокарда в левом желудочке формировались сопоставимые по размерам с группой Контроль зоны некроза. Следовательно данные исследования свидетельствуют о наличии выраженного противоишемического эффекта ДИПостК у молодых крыс. Однако в условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина (2 мг/кг) у молодых крыс ДИПостК не оказывало противоишемический эффект.

Таким образом, учитывая имеющиеся литературные данные, что у старых крыс имеет место выраженное снижение активности ацетилхолинтрансферазы, что может свидетельствовать о нарушении процессов холинергической регуляции сердечной деятельности у таких животных, данные выполненных исследований дают основания полагать, что активность периферических М-холинореактивных систем имеет значение в механизмах реализации противоишемического эффекта ДИПостК у молодых, но не у старых крыс. В пользу сделанного предположения свидетельствуют и такие имеющиеся в литературе сведения, что при старении организма у животных происходит деструкция холинергических нервных окончаний, снижение активности процессов синтеза ацетилхолина и числа

M-холинорецепторов в миокарде, что в конечном итоге ведет к ослаблению парасимпатических влияний на сердце у старых животных [3].

Заключение. ДИПостК оказывает инфаркт-лимитирующий эффект при ишемии-реперфузии миокарда как у молодых, так и старых крыс, однако в условиях системного действия атропина этот эффект ДИПостК сохранялся только у старых крыс. Установлено, что ДИПостК у старых крыс, после введения в организм животных атропина в дозе 2 мг/кг, приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка на 59,6 % ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой старых крыс. По-видимому, активность периферических M-холинореактивных систем имеет значение в механизмах реализации кардиопротекторных эффектов ДИПостК у молодых, но не у старых крыс, что позволяет говорить о необходимости дифференцированного подхода к применению ДИПостК при ишемии-реперфузии миокарда в молодом и пожилом возрасте.

Литература

1. Висмонт, Ф. И. Кардиопротекторная эффективность дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс / Ф. И. Висмонт, С. Н. Чепелев, П. Ф. Юшкевич, А. Н. Глебов // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. реценз. науч. работ / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол. : А. В. Сикорский, О. К. Дорнина. — Минск : РНМБ, 2017. — Вып. 7. — С. 181–186.
2. Мрочек, А. Г. Механизмы парасимпатических влияний на сердце в развитии противоишемического эффекта дистантного кондиционирования миокарда / А. Г. Мрочек, А. Г. Булгак, М. В. Басалай, В. Ч. Барсукевич, А. В. Гурин // Евразийский кардиологический журнал. — 2014. — № 1. — С. 81–88.
3. 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.
4. Basalay, M. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning — similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms / M. Basalay, V. Barsukevich, S. Mastitskaya // Experimental Physiology. — 2012. — Vol. 97, № 8. — P. 908–917. — DOI: 0.1113/expphysiol.2012.064923.
5. Donato, M. Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning / M. Donato [et al.] // Experimental Physiology. — 2013. — Vol. 98, № 2. — P. 425–434. — DOI: 10.1113/expphysiol.2012.066217.
6. Ferdinandy, P. Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning / P. Ferdinandy, D. J. Hausenloy, G. Heusch // Pharmacological Reviews. — 2014. — Vol. 66, № 4. — P. 1142–1174.
7. Intachai, K. Revisiting the cardioprotective effects of acetylcholine receptor activation against myocardial ischemia/reperfusion injury / K. Intachai, S. C. Chattipakorn, N. Chattipakorn, K. Shinlapwittayatorn // International Journal of Molecular Sciences. — 2018. — Vol. 19, № 9. — P. 2466. — DOI: 10.3390/ijms19092466.
8. Rana, O. R. Acetylcholine as an age-dependent non-neuronal source in the heart / O. R. Rana, P. Schauerte, R. Kluttig // Autonomic Neuroscience. — 2010. — Vol. 156, № 1–2. — P. 82–89.

About significance of m-cholinreactive systems in the implementation of cardioprotective effects of remote ischemic postconditioning during ischemia-reperfusion of myocardium in old rats

Chepelev S. N., Vismont F. I., Jushkevich P. F.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The research for new effective methods to prevent or mitigate myocardium ischemic damage and the mechanisms for their implementation is an important task of modern experimental and clinical medicine. It was established that remote ischemic postconditioning (RIPostC) in old rats, after atropine administering

(2 mg/kg), resulted in a decrease of necrosis area in the left ventricular of myocardium by 59,6 % ($p < 0,01$) compared with the control group of old rats. Apparently, the activity of M-cholinergic systems is important in the mechanisms of realization of RIPC cardioprotective effects in young but not in old rats.

Keywords: remote ischemic postconditioning, old rats, infarct size-limiting effect, area at risk, area at necrosis.

Поступила 09.09.2019