

C.H. Чепелев

**М-ХОЛИНОРЕАКТИВНЫЕ СИСТЕМЫ И НО-СИНТАЗА В РЕАЛИЗАЦИИ
ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА
ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ L-ЛАКТАТА ПРИ
ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА**

Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. Ф.И. Висмонт

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

S.N. Chepelev

**M-CHOLINE REACTIVE SYSTEMS AND NO-SYNTHASE IN THE
REALIZATION OF THE INFARCTION-LIMITING EFFECT OF
POSTCONDITIONING WITH L-LACTATE IN MYOCARDIAL ISCHEMIA-
REPERFUSION**

Tutor: doctor of medical sciences, professor F.I. Vismont

Department of Pathological Physiology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Активность периферических М-холниореактивных систем (М-ХРС) и НО-синтазы (NOS) имеют значение в механизмах реализации инфаркт-лимитирующего эффекта посткондиционирования с помощью L-лактата (ПостЛ) у крыс в зависимости от их возраста. В условиях системного действия в организме животных как блокатора М-ХРС атропина в дозе 2 мг/кг, так и ингибитора NOS L-NAME инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда сохраняется только у старых крыс.

Ключевые слова: посткондиционирование с помощью L-лактата, М-холниореактивные системы, НО-синтаза, реперфузия, зона некроза.

Resume. The activity of peripheral M-cholinoreactive systems (M-CRS) and NO-synthase (NOS) are important in the mechanisms of implementation of the infarction-limiting effect of postconditioning with L-lactate (PostL) in rats depending on their age. Under conditions of systemic action in the body of animals of both the M-CRS blocker atropine at a dose of 2 mg/kg and the NOS inhibitor L-NAME, the infarction-limiting effect of PostL during myocardial ischemia-reperfusion is preserved only in old rats.

Keywords: postconditioning with L-lactate, M-choline reactive systems, NO synthase, reperfusion, necrosis zone.

Актуальность. В настоящее время ишемическая болезнь сердца является одним из самых распространенных заболеваний в мире и главной причиной смертности в экономически развитых странах и в Республике Беларусь в частности [1]. Учитывая большую частоту инвалидизации и сложность реабилитации пациентов с инфарктом миокарда, ишемическая болезнь сердца представляет собой не только значимую медицинскую, но и важную государственную проблему. В связи с этим поиск новых эффективных методов предотвращения или ослабления ишемического и реперфузионного повреждения миокарда и выяснение механизмов их реализации остается актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины [2].

К настоящему времени накоплен достаточно большой объем знаний о феномене ишемического кондиционирования и его защитном влиянии на миокард. Однако

биохимические механизмы, лежащие в основе кардиопротекторных эффектов ишемического кондиционирования и, особенно, способов посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда все еще остаются малоизученными [3].

В практическом здравоохранении потребность в защите миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения чаще всего необходима пациентам с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, к которым относится пожилой возраст [4].

В научной литературе имеются данные, подчеркивающие важную роль парасимпатической регуляции и монооксида азота (NO) в механизмах защиты миокарда от повреждений [5, 6]. Известно, что процессы старения организма сопровождаются ослаблением парасимпатического влияния на деятельность сердца, а дефицит NO является ключевым звеном эндотелиальной дисфункции и развития сердечной недостаточности [7, 8].

Цель: выяснить М-холинореактивные системы (М-ХРС) и NO-синтазы (NOS) в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта посткондиционирования с помощью L-лактата (ПостЛ) при ишемии-реперфузии миокарда.

Материалы и методы. Исследование выполнено на наркотизированных белых крысах-самцах. Всем животным выполняли 30-минутную острую окклюзию передней нисходящей ветви левой коронарной артерии с последующей 120-минутной реперфузией. В группах с ПостЛ через 25 мин от начала реинфузии вводили в левую общую яремную вену L-лактат в дозе 10 мг/кг. Блокада периферических М-ХРС проводилась путем 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. Изучение инфаркт-лимитирующей эффективности ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у крыс в условиях системного действия в организме животных ингибитора NOS L-NAME проводилось после введения в левую внутреннюю яремную вену водного раствора L-NAME (Acros Organics, США) в дозе 25 мг/кг сразу после острой ишемии миокарда, а в дальнейшем через 25 минут выполнялось ПостЛ. Ишемически-реперфузионное повреждение миокарда оценивалось при помощи компьютерной планиметрии и взвешивания срезов миокарда как соотношение массы зоны некроза к массе зоны риска. Уровень $p < 0,05$ рассматривался как статистически значимый.

Результаты и их обсуждение. Размеры зоны некроза (в %) в миокарде левого желудочка у животных в исследуемых группах были следующими: Контроль_{молодые} – 45 ± 4 , Контроль_{старые} – 47 ± 5 , Атропин + Контроль_{молодые} – 47 ± 6 , Атропин + Контроль_{старые} – 48 ± 6 , Атропин' + Контроль_{молодые} – 47 ± 5 , Атропин' + Контроль_{старые} – 48 ± 7 , L-NAME + Контроль_{молодые} – 46 ± 6 , L-NAME + Контроль_{старые} – 49 ± 5 , ПостЛ_{молодые} – 33 ± 3 ($p < 0,01$ в сравнении с группами контроля – молодые крысы), ПостЛ_{старые} – 35 ± 4 ($p < 0,01$ в сравнении с группами контроля – старые крысы), Атропин + ПостЛ_{молодые} – 41 ± 4 , Атропин + ПостЛ_{старые} – 32 ± 4 ($p < 0,01$ в сравнении с группами Контроль_{старые} и Атропин' + Контроль_{старые}), L-NAME + ПостЛ_{молодые} – 44 ± 4 и L-NAME + ПостЛ_{старые} – 37 ± 3 ($p < 0,01$ в сравнении с группами Контроль_{старые} и L-NAME + Контроль_{старые}).

Таким образом, в условиях системного действия в организме животных блокатора М-ХРС атропина (2 мг/кг) или ингибитора NOS L-NAME (25 мг/кг) инфаркт-лимитирующий эффект как ДИПост, так и ПостЛ сохраняется только у старых крыс. После введения в организм животных атропина ДИПост и ПостЛ у старых крыс приводят к уменьшению размеров ЗН в миокарде левого желудочка на 53,2 % ($p < 0,001$) и 31,9 % ($p < 0,01$) соответственно, а после введения L-NAME – на 23,4 % ($p < 0,01$) и 21,3 % ($p < 0,01$) соответственно. После внутривенного введения молодым крысам атропина или L-NAME как ДИПост, так и ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда приводят к формированию в левом желудочке миокарда сопоставимых по размеру с группами контроля ЗН.

Выводы. Активность периферических М-ХРС и NOS имеют значение в механизмах реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ у крыс в зависимости от их возраста. В условиях системного действия в организме животных как блокатора М-ХРС атропина в дозе 2 мг/кг, так и ингибитора NO-синтазы L-NAME инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда сохраняется только у старых крыс. У молодых крыс в этих условиях при ишемии-реперфузии миокарда в левом желудочке сердца формируются сопоставимые по размерам с группами контрольных животных зоны некроза.

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. Баутин А.Е., Карпова Л.И., Маричев А.О., Ташханов Д.М., Науменко В.С., Галагудза М.М. Кардиопротективные эффекты ишемического кондиционирования: современные представления о механизмах, экспериментальные подтверждения, клиническая реализация // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 50–62.
3. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning // Circ. Res. – 2015. – Vol. 116, No 4. – P. 674–699.
4. Ferdinand P., Schulz R., Baxter G.F. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning and postconditioning // Pharmacol Rev. – 2007. – Vol. 59, No 4. – P. 418–458.
5. Intachai K., Chattipakorn S.C., Chattipakorn N., Shinlapawittayatorn K. Revisiting the cardioprotective effects of acetylcholine receptor activation against myocardial ischemia/reperfusion injury // Int J Mol Sci. – 2018. – Vol. 19, No 9. – Art. ID 2466. – P. 1–20.
6. Donato M., Buchholz B., Rodríguez M., Pérez V., Inserte J., García-Dorado D., Gelpi R.J. Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning // Exp Physiol. – 2013. – Vol. 98, No 2. – P. 425–434.
7. Rana O.R., Schauerte P., Kluttig R., Schröder J.W., Koenen R.R., Weber C., Nolte K.W., Weis J., Hoffmann R., Marx N., Saygili E. Acetylcholine as an age-dependent non-neuronal source in the heart // Autonomic Neuroscience. – 2010. – Vol. 156, No 1–2. – P. 82–89.
8. Sack M.N., Murphy E. The role of comorbidities in cardioprotection // Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. – 2011. – Vol. 16, No 3–4. – P. 267–272.