



Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Белорусский государственный медицинский университет
Кафедра патологической физиологии

ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ ЛАКТАТА ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА И МЕХАНИЗМЫ ЕЕ РЕАЛИЗАЦИИ



Доцент кафедры патологической физиологии, к.м.н.

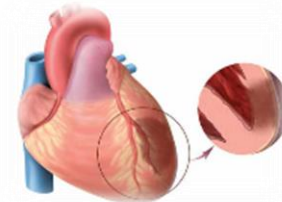
Чепелев Сергей Николаевич

Заведующий кафедрой патологической физиологии, д.м.н., проф., чл.-
корр. НАН Беларуси, заслуженный деятель науки Республики Беларусь

Висмонт Франтишек Иванович



АКТУАЛЬНОСТЬ



Современная медицина стоит перед проблемой неуклонного роста сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

ССЗ являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ¹.

В структуре смертности от ССЗ ведущая позиция принадлежит **ишемической болезни сердца (ИБС)**, в том числе **острому инфаркту миокарда**.

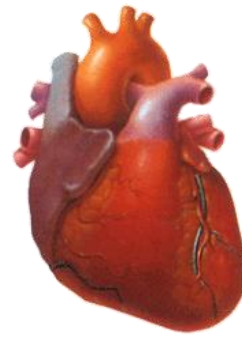
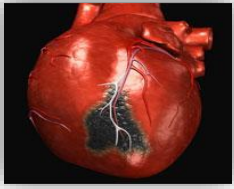
В Республике Беларусь:

- **Заболеваемость** болезнями системы кровообращения (БСК)² **30382,5** на 100 тыс. в **2019 г.** (29699,0 на 100 тыс. – **2018 г.**) – **рост составил +2,3 %**.
- **Смертность** от БСК³ **750,3** на 100 тыс. в **2019 г.** (718,0 на 100 тыс. – **2018 г.**) – **рост составил +4,5 %**.
- **Смертность трудоспособного населения** от БСК³: **154,1** на 100 тыс. в **2019 г.** (146,8 на 100 тыс. – **2018 г.**) – **рост составил +5,0 %**.

¹Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс] : Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). – Дата доступа: 30.01.2025.

²Здравоохранение в Республике Беларусь [Электронное издание]: офиц. стат. сб. за 2019 г. – Минск: ГУ РНПЦ МТ, 2019. – 257 с.: табл.

³Смертность населения Республики Беларусь [Электронное издание]: офиц. стат. сб. за 2018-2019 гг. — Минск : ГУ РНПЦ МТ, 2020. – 229 с.: табл.



- Учитывая большую частоту инвалидизации и сложность реабилитации пациентов с инфарктом миокарда, ИБС представляет собой **значимую социально-экономическую проблему.**
- **Актуальная задача** современной экспериментальной и клинической медицины – **поиск новых эффективных методов кардиопротекции, а также выяснение механизмов их реализации.**

Защита миокарда (кардиопротекция) – комплекс мероприятий, позволяющих добиться ограничения размера необратимого повреждения миокарда и, как следствие, уменьшения смертности и частоты развития сердечной недостаточности.

Последние два десятилетия объектом повышенного интереса ведущих мировых исследователей в области кардиологии и экспериментальной медицины являются кардиопротекторные (инфаркт-лимитирующий и антиаритмический) эффекты **дистантного ишемического посткондиционирования (ДИПост)**, воспроизводимого путем кратковременной нефатальной ишемии-реперфузии анатомически удаленных от сердца органов и тканей, в том числе нижних конечностей, после периода острой ишемии миокарда (рисунок 1).

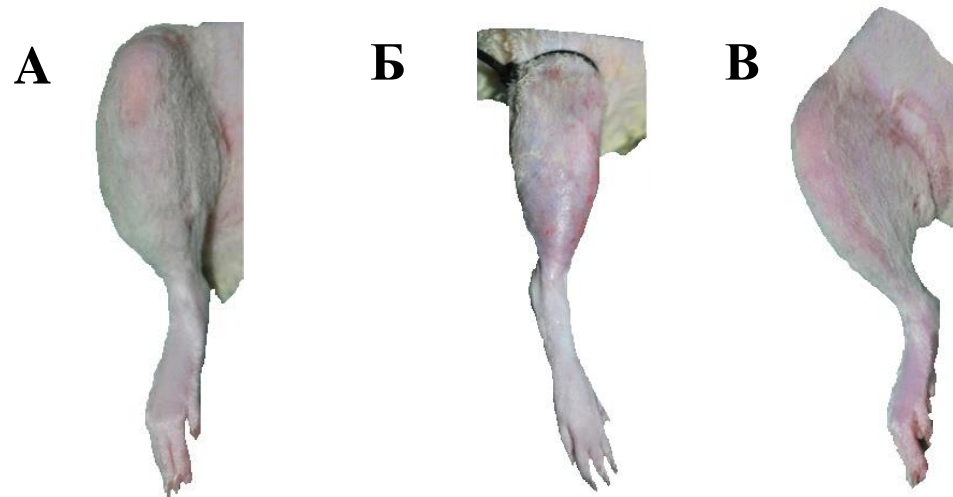


Рисунок 1. – Моделирование ДИПост путем наложения жгута на задние конечности крыс в области тазобедренного сустава: (А) нормальная конечность; (Б) ишемия конечности; (В) реперфузия конечности.

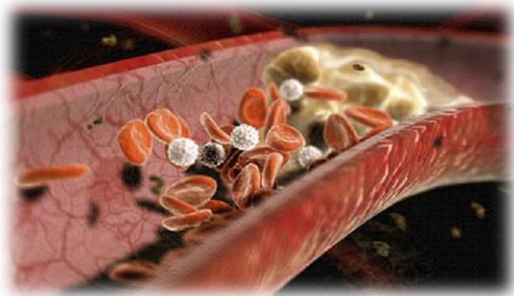
Remote ischaemic postconditioning protects the heart during acute myocardial infarction in pigs / G. Andreka [et al.] // Heart. – 2007. – Vol. 93, № 6. – P. 749–752.

Remote ischemic post-conditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction: a randomized controlled trial / G. Crimi [et al.] // JACC Cardiovasc Interv. – 2013. – Vol. 6, № 10. – P. 1055–1063.

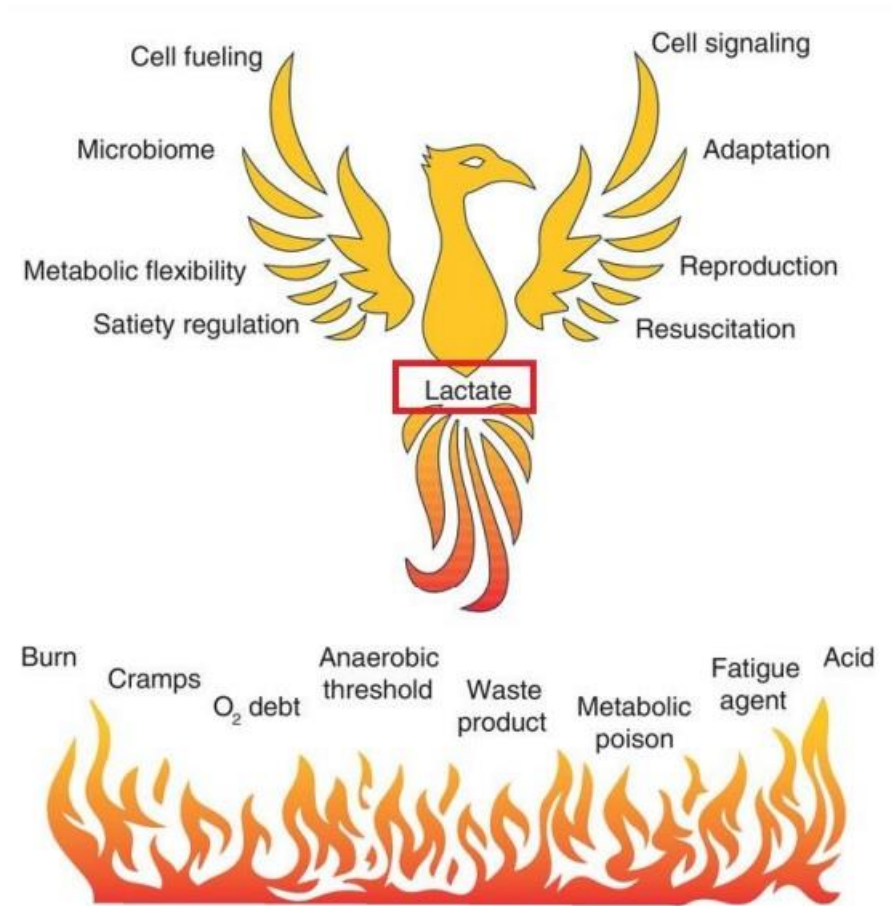
Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms / M. Basalay [et al.] // Exp. Physiol. – 2012. – Vol. 97, № 8. – P. 908–917.

Remote ischemic postconditioning (RIPC) of the upper arm results in protection from cardiac ischemia-reperfusion injury following primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) / B. Cao [et al.] // Med Sci Monit. – 2018. – Vol. 24. – P. 1017–1026.

- К настоящему времени накоплен достаточно большой объем знаний о феномене ишемического кондиционирования и его защитном влиянии на миокард.
- Однако биохимические механизмы кардиопротекции, лежащие в основе кардиопротекторных эффектов ишемического кондиционирования и, особенно, ДИПост при ишемии-реперфузии миокарда, все еще остаются малоизученными.
- В практическом здравоохранении потребность в защите миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения чаще всего необходима пациентам с различными факторами риска ССЗ, к которым относится, в частности, пожилой возраст.



Принимая во внимание тот факт, что гипоперфузия, ишемия органов и тканей приводит к повышению уровня L-молочной кислоты (L-лактата) в крови, которая оказывает **коронарное сосудорасширяющее действие** за счет выделения эндотелием сосудов монооксида азота (NO), способна **ингибировать ПОЛ и свободнорадикальные процессы**, выраженность которых при реперфузии возрастает, были основания полагать, что повышенный уровень L-лактата в крови (гиперлактатемия) сможет уменьшить реперфузионное повреждение миокарда, а соответственно, подтвердить выдвинутое нами предположение об его участии в реализации кардиопротекторных эффектов ДИПост.



- Montoya, J. J. Nitric oxide-mediated relaxation to lactate of coronary circulation in the isolated perfused rat heart / J. J. Montoya [et al.] // J Cardiovasc Pharmacol. – 2011. № 58(4). – P. 392-398. DOI: 10.1097/FJC.0b013e318226bcf7.
- Groussard, C. Free radical scavenging and antioxidant effects of lactate ion: an in vitro study / C.Groussard [et al.] / J. Appl Physiol (1985). – 2000. – Vol. 89, № 1. – P. 169-175.
- Ichai, C. Lactate and acute heart failure syndrome: in the book acute heart failure / C. Ichai, X. Leverve, J. C. Orban // In: Mebazaa A., Gheorghide M., Zannad F. M., Parrillo J. E. (eds) Acute Heart Failure. Springer, London, 2008 – P. 768-780. DOI: 10.1007/978-1-84628-782-4_70.
- Трекова, Н. А. Клинические аспекты динамики лактата крови во время операции на сердце и аорте в условиях искусственного кровообращения / Н. А. Трекова, Б. А. Акселерот, И. И. Юдичев и др. // Анестезиология и реанимация. – 2016. – Т. 61, №5. – С. 324-329.

В последнее время в научной литературе начали появляться сведения о ранее неизвестных эффектах L-лактата. Так, в ряде исследований показано, что лактат имеет значение в регуляции метаболизма и играет ключевую роль в регулировании различных биологических процессов.

Выявлено, что L-энантиомер лактата постоянно образуется и используется в различных клетках организма в полностью аэробных условиях. L-лактат, перемещаясь между клетками-продуцентами и клетками-потребителями, выполняет по крайней мере три важные функции: является основным источником энергии, предшественником глюкозы в глюконеогенезе и сигнальной молекулой. Концепции «лактатного челнока» («lactate shuttle») описывают роль L-лактата в доставке окислительных и глюконеогенных субстратов, а также в передаче сигналов клетками.

В медицине давно принято считать, что повышение уровня лактата в крови коррелирует с тяжестью заболевания или травмы. Однако, имея в виду теорию лактатного челнока, некоторые клиницисты теперь оценивают лактатемию как показатель «напряжения», а не как «стрессовый» биомаркер.

- Brooks, G. A. The science and translation of lactate shuttle theory / G. A. Brooks // Cell Metabolism. – 2018. – Vol. 27, N. 4. – P. 757–785. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.008>
- Brooks, G. A. Role of the Heart in Lactate Shuttling / G. A. Brooks // Frint Nutr. – 2021. Vol. 8. – Article ID 663560. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.663560>

J. Zhang с соавт. (2021 г.) в опытах на мышах показали, что лактат ускоряет поляризацию макрофагов M2, продуцирующих противовоспалительные цитокины, через сигнальный путь STAT3, а также оказывает кардиозащитное действие после инфаркта миокарда за счет улучшения фракции выброса и фракционного укорочения, снижения апоптоза кардиомиоцитов и увеличения плотности микрососудов в зоне ишемии.

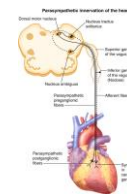
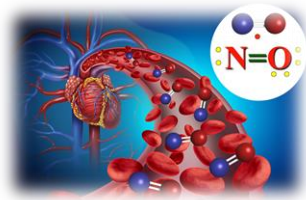
Есть мнение, что во время покоя или физической нагрузки лактат является основным энергетическим субстратом для здорового сердца [*G.A. Brooks, 2018*]. Фактически, в качестве энергетического субстрата для сердца L-лактат предпочтительнее глюкозы и свободных жирных кислот [*B.C. Bergman и соавт., 2009*]. Посему, неудивительно, что лечение сердечной недостаточности продвигается в направлении предоставления экзогенного лактата для улучшения сердечной функции.

В клинической практике в исследовании *M. Nalos с соавт.* (2014 г.) показано, что инфузия полумолярного лактата натрия может улучшить работу сердца у пациентов с острой сердечной недостаточностью без какого-либо пагубного воздействия на функцию органов. Кроме того, исследования *T. Koyama с соавт.* (2016 г.) показали, что посткондиционирование с кровью, обогащенной лактатом, обеспечивает потенциальную кардиопротекцию у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, которым выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство.

Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что лактат может быть многообещающим средством лечения ССЗ.

- Sodium lactate accelerates M2 macrophage polarization and improves cardiac function after myocardial infarction in mice / J. Zhang [et al.] // Cardiovascular Therapeutics. – 2021. – Vol. 2021. – Article ID 5530541, 10 p. <https://doi.org/10.1155/2021/5530541>
- Brooks, G. A. The science and translation of lactate shuttle theory / G. A. Brooks // Cell Metabolism. – 2018. – Vol. 27, N. 4. – P. 757–785. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.008>
- Myocardial glucose and lactate metabolism during rest and atrial pacing in humans / B. C. Bergman [et al.] // J. Physiol. – 2009. – Vol. 587, N 9. – P. 2087–2099. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.168286>
- Half-molar sodium lactate infusion improves cardiac performance in acute heart failure: a pilot randomised controlled clinical trial / M. Nalos [et al.] // Crit. Care. – 2014. – Vol. 18, N 2. – P. R48. <https://doi.org/10.1186/cc13793>
- Impact of postconditioning with lactate-enriched blood on in-hospital outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction / T. Koyama [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2016. – Vol. 220. – P. 146–148. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.176>

- В научной литературе имеются данные, подчеркивающие важную роль **парасимпатической регуляции** и **монооксида азота (NO)** в механизмах защиты миокарда от повреждений^{1,2}.
- Известно, что процессы старения организма сопровождаются ослаблением парасимпатического влияния на деятельность сердца^{3,4}, а дефицит NO является ключевым звеном эндотелиальной дисфункции и развития сердечной недостаточности⁵.
- В то же время в современной литературе отсутствуют сведения, касающиеся изучения кардиопротекторной эффективности посткондиционирования с помощью L-лактата (ПостЛ) при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных как блокатора М-холинореактивных систем атропина, так и ингибитора NO-синтазы L-NAME.



¹Donato M., Buchholz B., Rodríguez M., Pérez V., Insete 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, № 2. – P. 425–434.

²Intachai 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, № 9.– Art. ID 2466. – P. 1–20.

³Rana 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, № 1–2. – P. 82–89.

⁴Freeling, J.L., Li Y. Age-related attenuation of parasympathetic control of the heart in mice // *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* – 2015. – Vol. 7. – P. 126–135.

⁵Sack M.N., Murphy E. The role of comorbidities in cardioprotection // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics.* – 2011. – Vol. 16, № 3–4. – P. 267–272.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность инфаркт-лимитирующую посткондиционирования с помощью L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и выяснить значимость M-холинореактивных систем и монооксида азота в механизмах её регуляции.



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование инфаркт-лимитирующей эффективности ПостЛ и выяснение механизмов её реализации проведено на **304 наркотизированных нелинейных белых крысах-самцах**, разделенных на 2 возрастных группы:

- **128 молодых крыс** массой 200-250 г, возрастом 3-5 мес. и
- **176 старых крыс** массой 400-450 г, возрастом 23-25 мес.



СЕРИИ ЭКСПЕРИМЕНТОВ



Рисунок 2. – Схема протоколов эксперимента для изучения кардиопротекторной эффективности ДИПост у молодых крыс

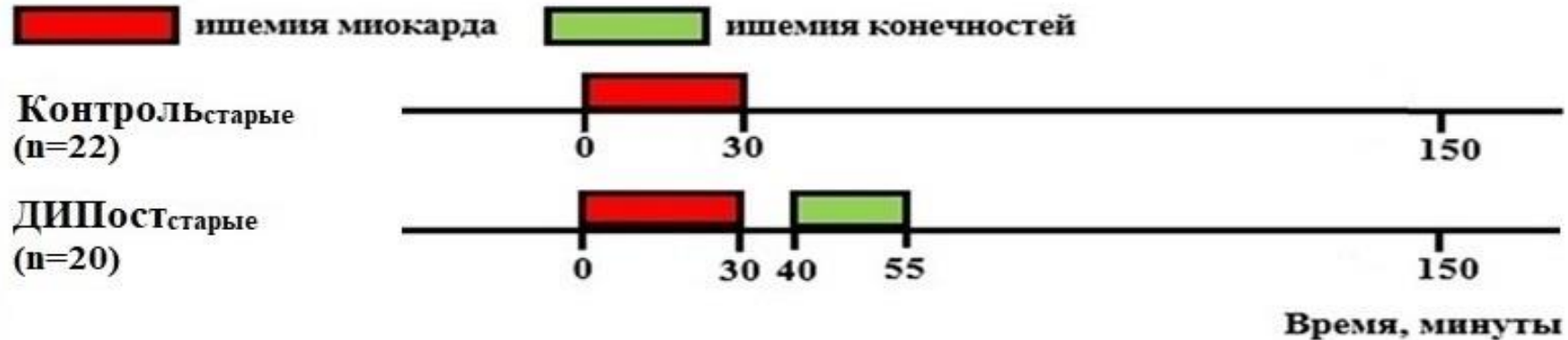


Рисунок 3. – Схема протоколов эксперимента для изучения кардиопротекторной эффективности ДИПост у старых крыс

СЕРИИ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Таблица 1. – Характеристика экспериментальных групп для изучения уровня L-лактата в плазме крови у молодых и старых крыс

Наименование группы	Характеристика группы
Молодые крысы (n = 8)	Интактные молодые крысы
Старые крысы (n = 8)	Интактные старые крысы
Ишемия конечностей _{молодые} (n = 8)	Молодые крысы, которым выполнялась окклюзия обеих бедренных артерий в течение 15 минут
Ишемия конечностей _{старые} (n = 8)	Старые крысы, которым выполнялась окклюзия обеих бедренных артерий в течение 15 минут

СЕРИИ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

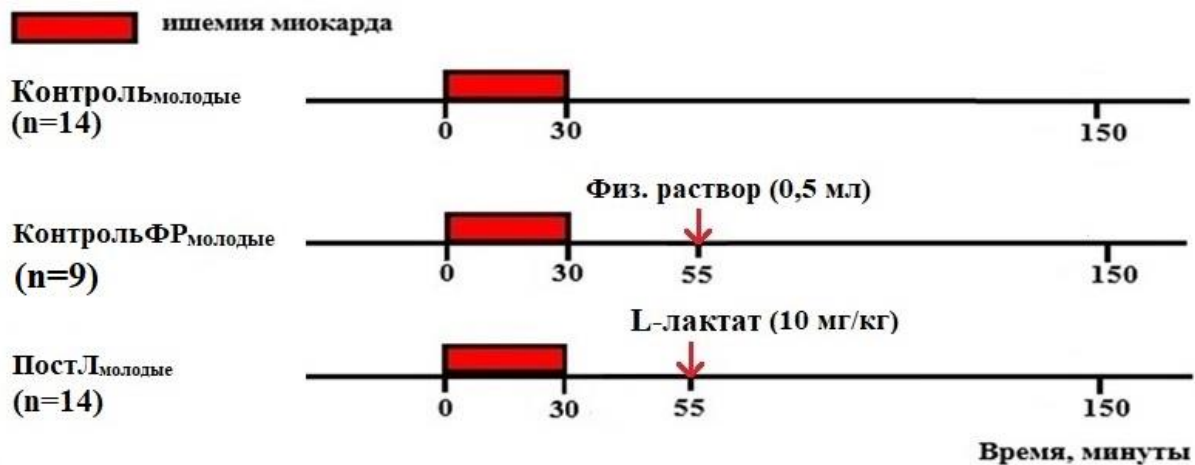


Рисунок 4. – Схема протоколов эксперимента для изучения кардиопротекторной эффективности ПостЛ у молодых крыс

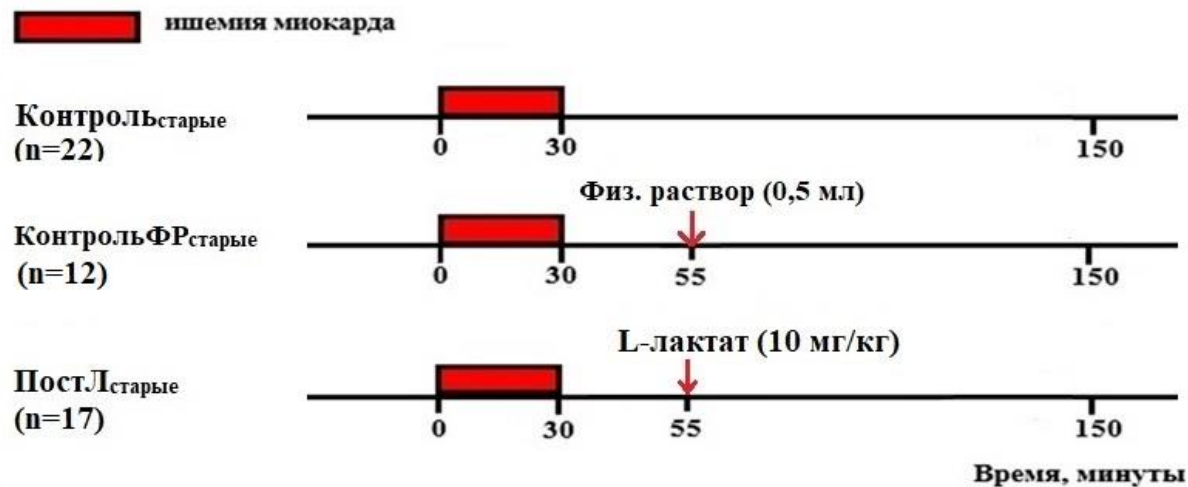


Рисунок 5. – Схема протоколов эксперимента для изучения кардиопротекторной эффективности ПостЛ у старых крыс

СЕРИИ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

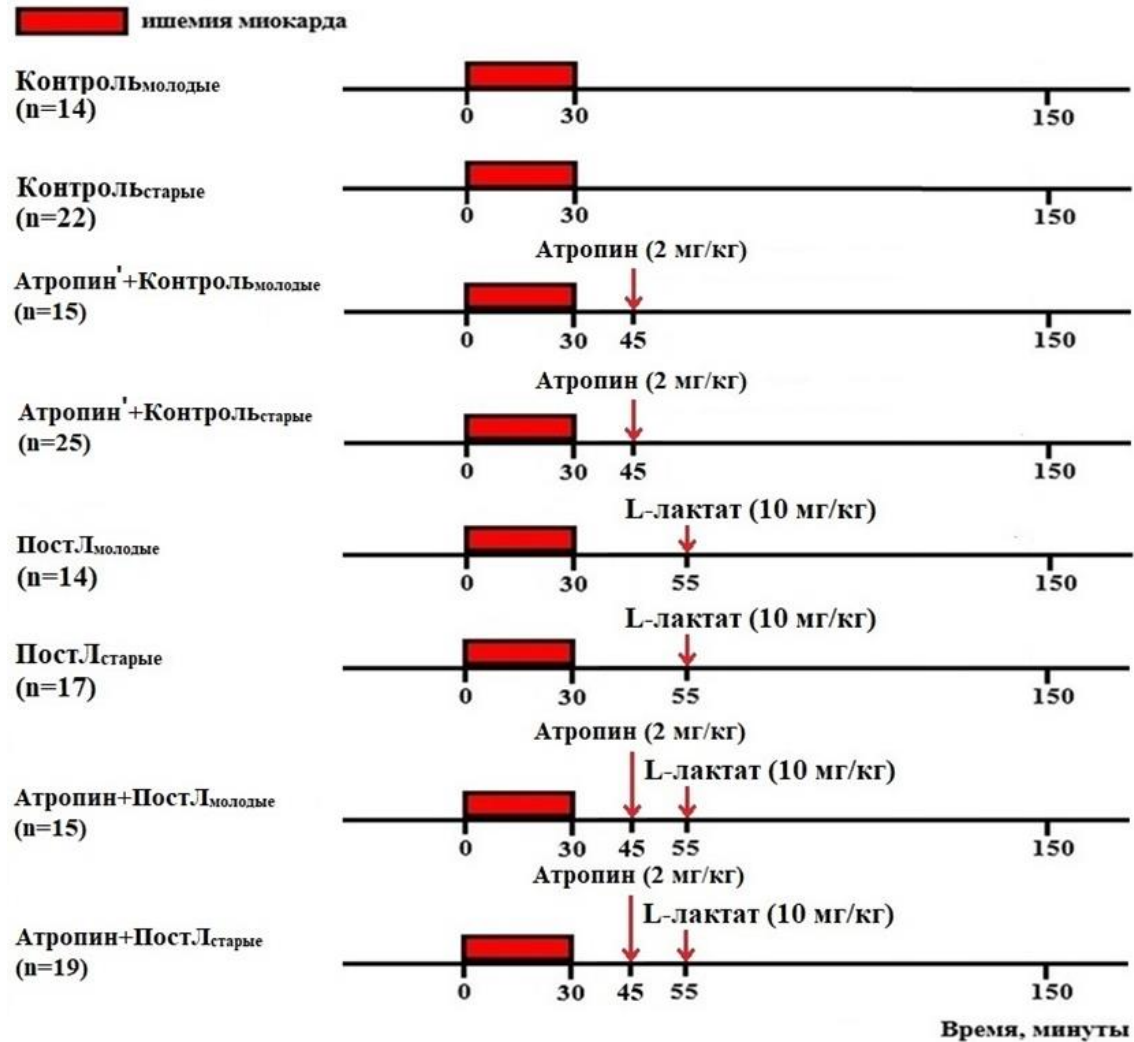


Рисунок 6. – Схема протоколов эксперимента для изучения кардиопротекторной эффективности ПостЛ у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-ХРС атропина

СЕРИИ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

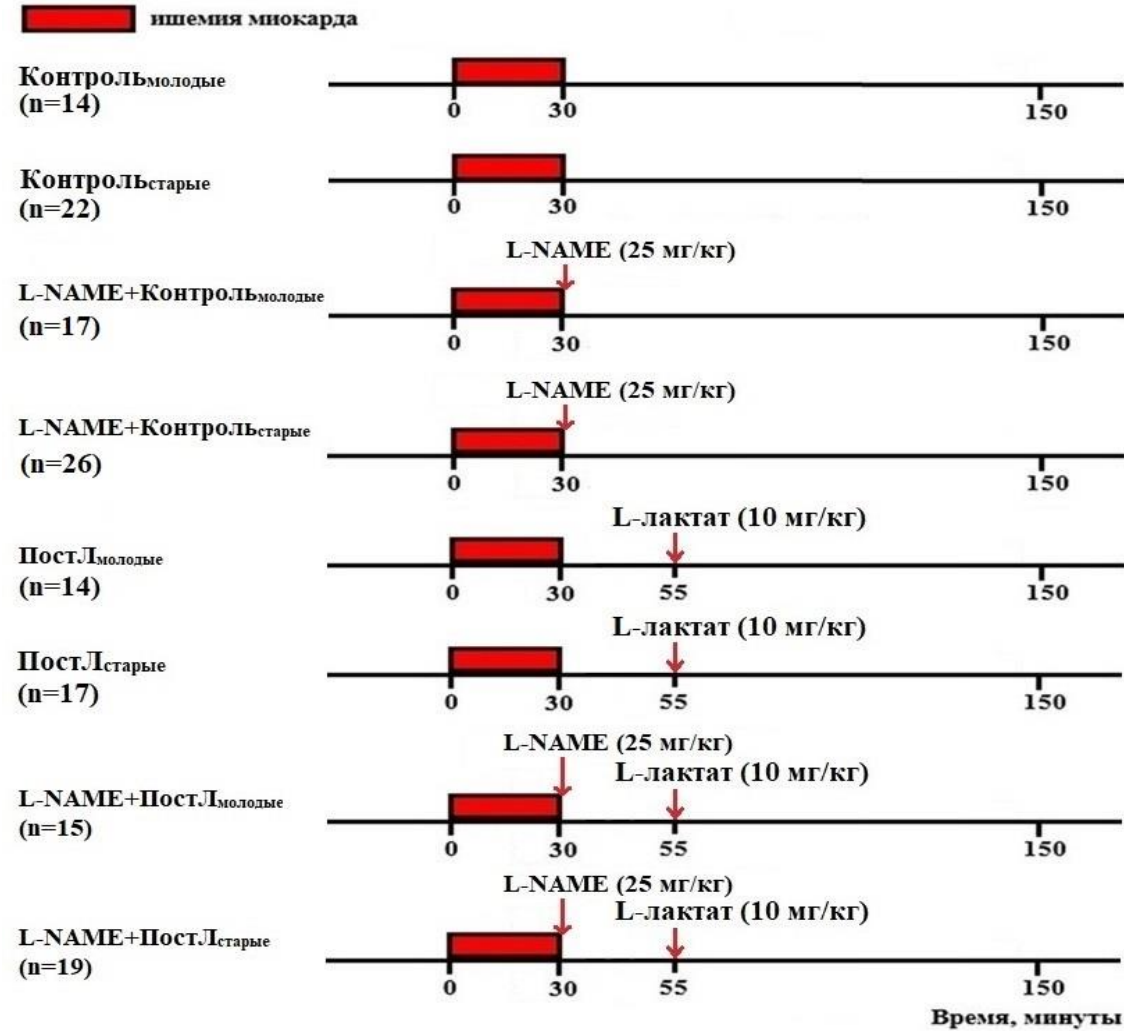
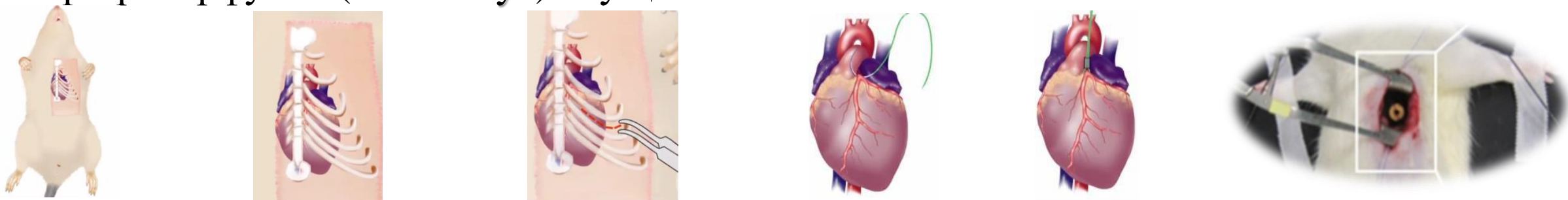


Рисунок 7. – Схема протоколов эксперимента для изучения кардиопротекторной эффективности ПостЛ у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора NOS L-NAME

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ

1. Моделирование ишемически-реперфузионного повреждения миокарда на анестезированных крысах *in vivo* выполнялось с помощью модели обратимой окклюзии передней нисходящей ветви левой коронарной артерии (С. Clark и соавт.¹, 1980; А. А. Карпов и соавт.², 2014):

- выполнялось подведение лигатуры под переднюю нисходящую ветвь левой коронарной артерии;
- два свободных конца лигатуры проводились через полиэтиленовую трубку малого диаметра;
- осуществлялось 30-минутное натяжение концов нитки с последующей их фиксацией с помощью наложения зажима на полиэтиленовую трубку;
- при реперфузии (120 минут) осуществлялось снятие зажима.



¹Coronary artery ligation in anesthetized rats as a method for the production of experimental dysrhythmias and for the determination of infarct size / С. Clark [et al.] // J Pharmacol Methods. – 1980 – Vol. 3, № 4. – P. 357–368.

²Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки / А. А. Карпов [и др.] // Биомедицина. – 2014. – № 3. – С. 32–48.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ

2. Моделирование дистантного ишемического посткондиционирования (ДИПост)

выполнялось в соответствии с протоколом исследования, представленным *М. Basalay и соавт.*¹:

- животным групп ДИПост осуществлялась кратковременная (15-минутная) ишемия обеих задних конечностей с 10-й по 25-ю минуты реперфузии путем наложения жгутов на задние конечности в области тазобедренного сустава (рисунок 2).

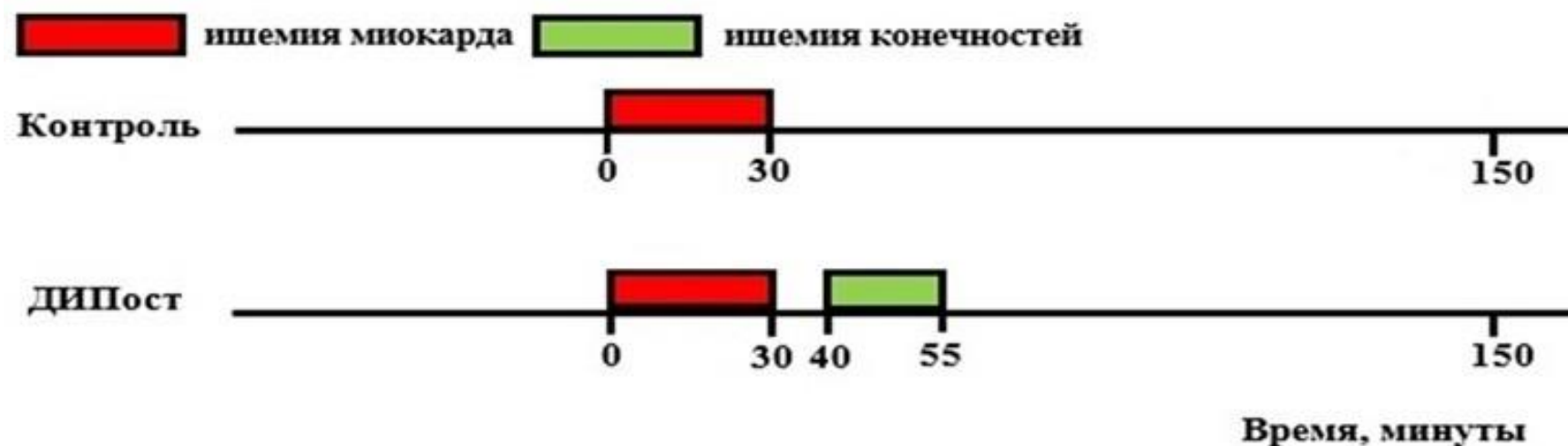


Рисунок 8. – Схематическое изображение модели ДИПост в сравнении с группой контроля

¹Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms / М. Basalay [et al.] // Exp. Physiol. – 2012. – Vol. 97, № 8. – P. 908–917.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ

3. Моделирование посткондиционирования с помощью L-лактата (ПостЛ)

через 25 минут от начала реперфузии вводили в левую внутреннюю яремную вену 0,5 мл 40 мМоль нейтрализованного в NaOH раствора L-молочной кислоты (Sigma-Aldrich, США), т. е. в дозе 10 мг/кг (рисунок 3).

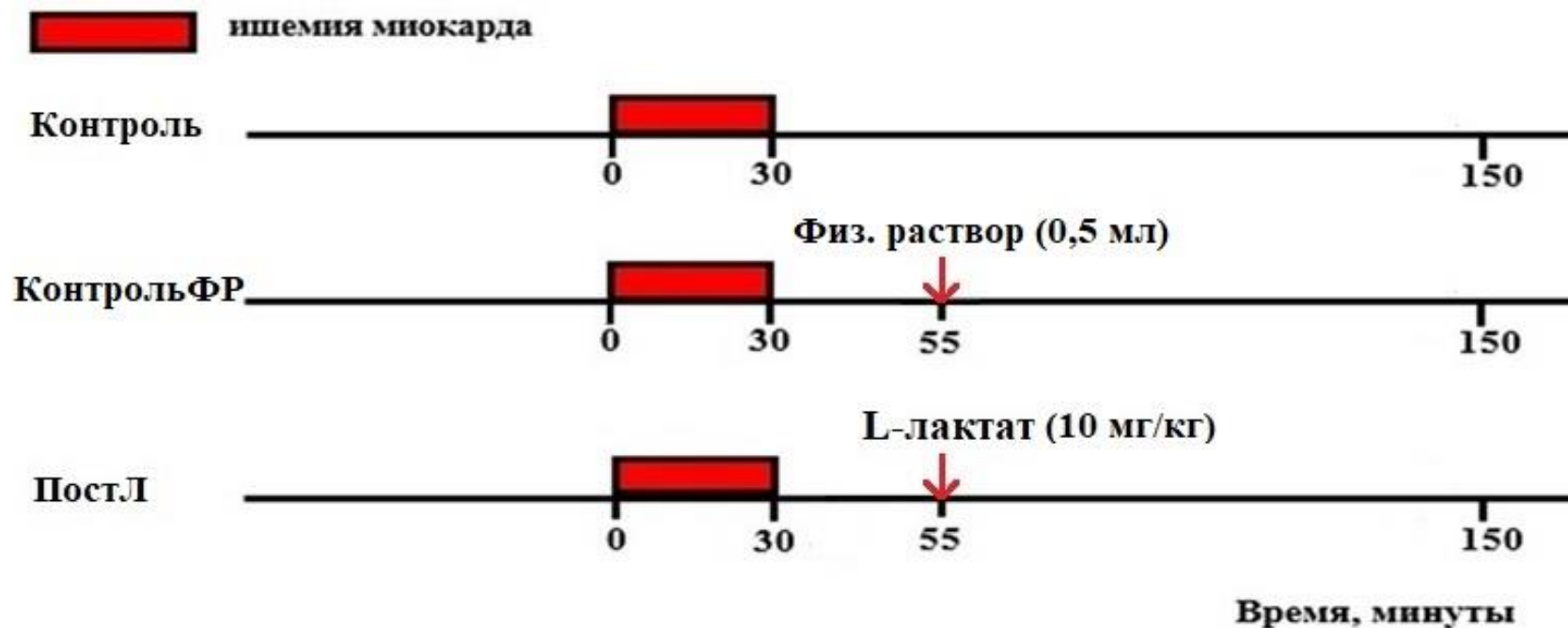


Рисунок 9. – Схематическое изображение модели ПостЛ в сравнении с группой контроля

Способ кардиопротекции с помощью лактата при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте на лабораторных животных / С. Н. Чепелев, Ф. И. Висмонт // Рационализаторское предложение УО «Белорусский государственный медицинский университет» № 8 от 08.07.2021.

Способ уменьшения размера ишемически-реперфузионного повреждения миокарда у лабораторного животного : пат. ВУ № 23878 / С. Н. Чепелев, Ф. И. Висмонт. – Оpubл. 30.12.2022.

Выяснение значимости NO в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ

Выяснение кардиопротекторной эффективности ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных ингибитора NO-синтазы водного раствора метилового эфира N^G-нитро-L-аргинина (L-NAME) проводилось путем введения в левую внутреннюю яремную L-NAME (Acros Organics, США) в дозе 25 мг/кг сразу после острой ишемии миокарда.

Выяснение значимости M-холинореактивных систем в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ

Выяснение кардиопротекторной эффективности ПостЛ при ишемии и реперфузии миокарда у старых и молодых крыс в условиях блокады периферических M-холинореактивных систем проводилось путем введения в левую внутреннюю яремную вену 0,2%-го раствора M-холиноблокатора атропина (Sigma-Aldrich, США) в дозе 2 мг/кг, которое осуществлялось за 10 минут до воспроизведения у крыс ПостЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Животных внутрибрюшинно наркотизировали тиопенталом натрия в дозе 50 мг/кг и переводили на искусственное дыхание через трахеостому при помощи аппарата ИВЛ.
- Для измерения АД прямым методом крысам канюлировали правую общую сонную артерию, полученные данные обрабатывались с помощью программы Spike 4.
- Определение ЧСС и регистрация нарушений сердечного ритма осуществлялись с помощью электрокардиографии во II стандартном отведении.
- Для выявления зоны риска осуществлялось введение в левую внутреннюю яремную вену 0,5 мл 5%-го раствора Evans Blue (Sigma-Aldrich, США) в конце реперфузии при кратковременной повторной окклюзии левой коронарной артерии.
- Идентификация зоны некроза в миокарде левого желудочка проводилась по методике *М. С. Fishbein и соавт.*¹ (инкубация срезов миокарда в 1%-м растворе 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида 15 минут при 37°C) с последующей компьютерной планиметрией.
- Данные обрабатывались методами параметрической (ANOVA, критерий Данна) и непараметрической (критерии Краскела-Уоллиса и Данна) статистики.
- Уровень $p < 0,05$ рассматривался как статистически значимый.

¹Fishbein, M. C. Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique / M. C. Fishbein // Am Heart J. – 1981. – Vol. 101, № 5. – P. 593–600.

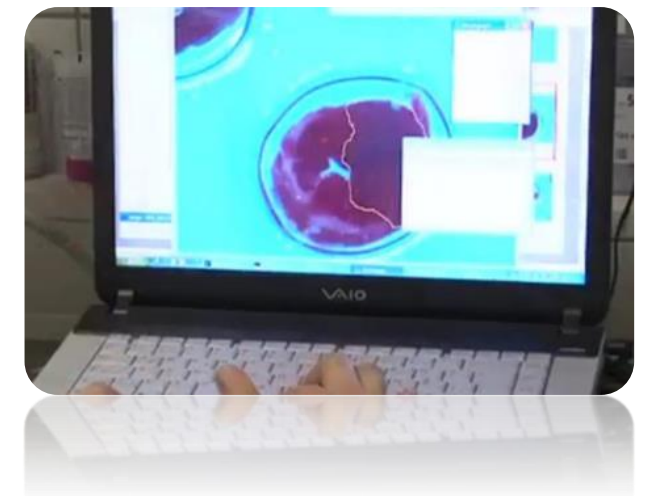
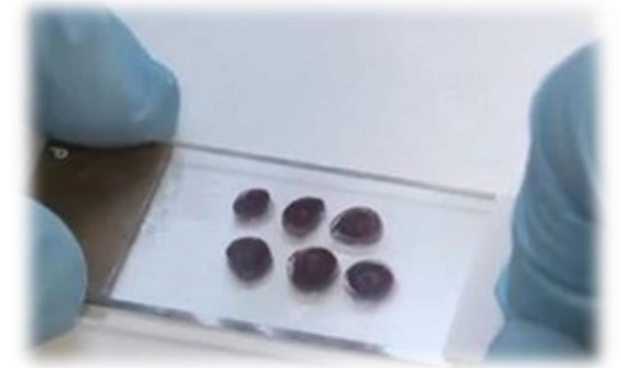
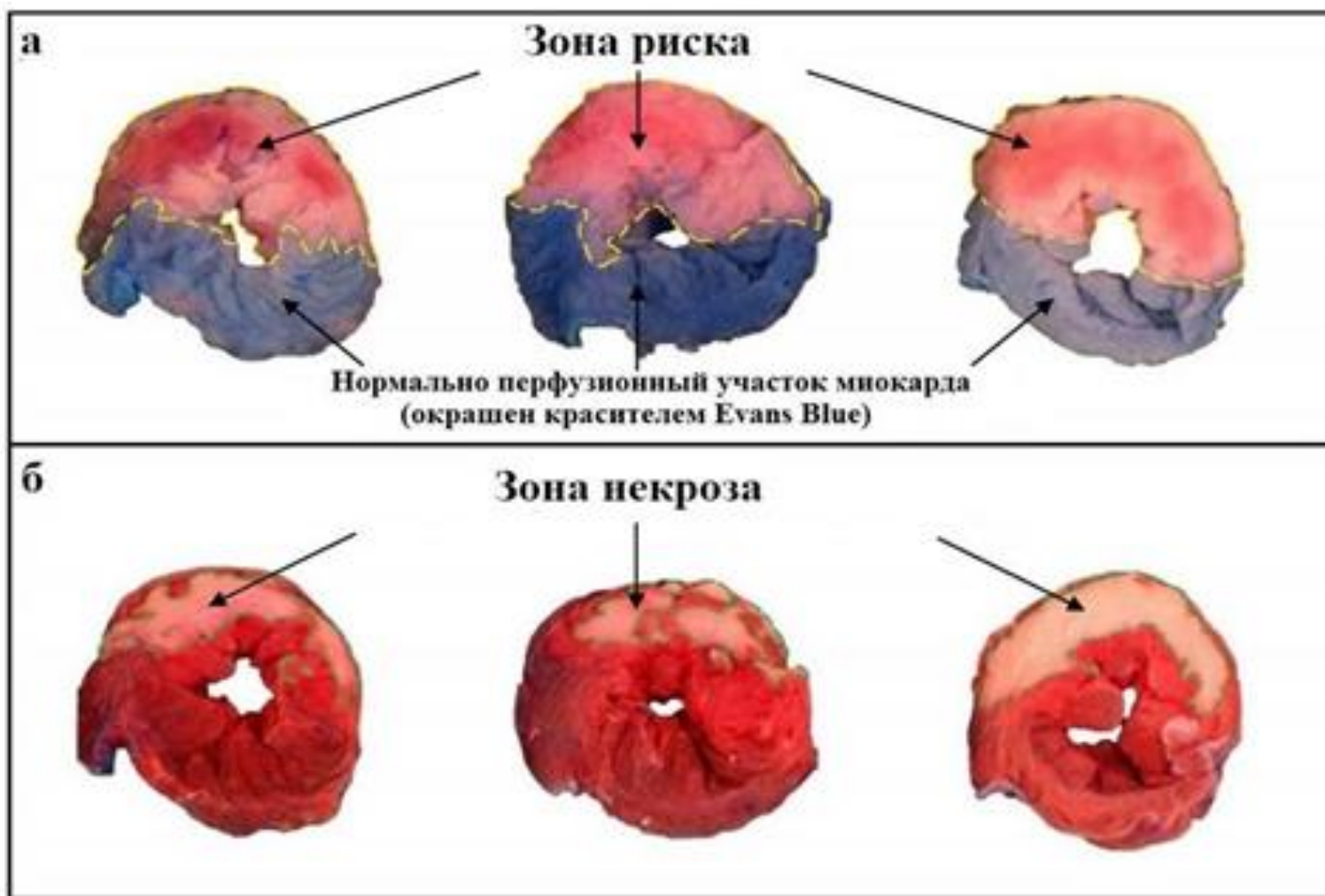
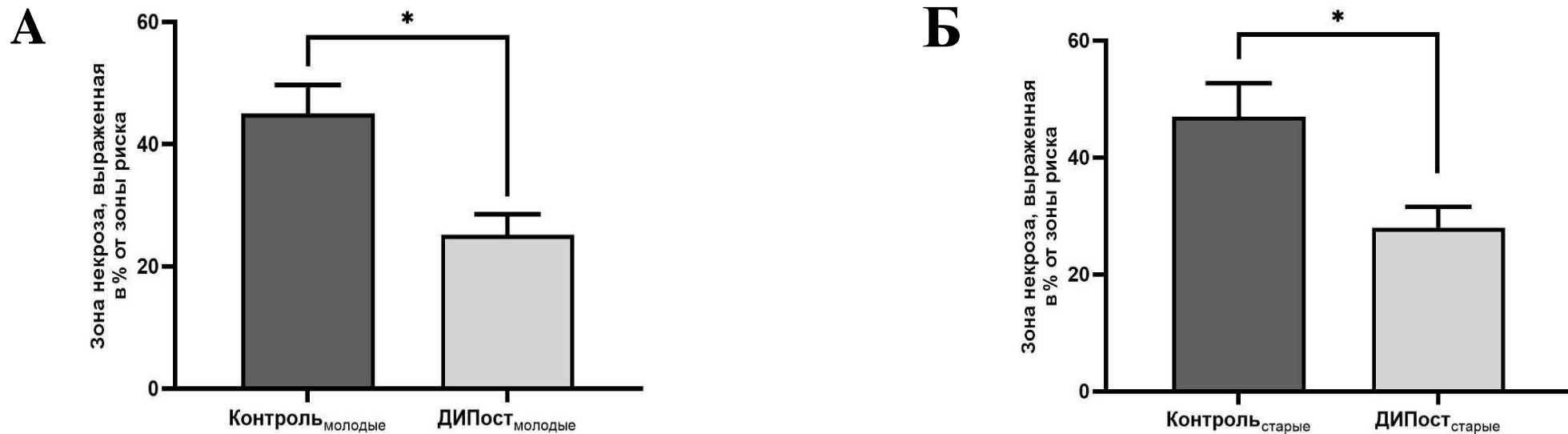


Рисунок 10. – Изображения ишемически-реперфузионного повреждения левого желудочка миокарда у крыс: (а) срезы, окрашенные красителем Evans Blue, на которых идентифицирована неперфузируемая **зона риска** (выделена желтым контуром), а также нормально перфузионный участок миокарда, окрашенный красителем Evans Blue; (б) срезы после окрашивания в 1%-м растворе 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида, на которых показаны участки **зоны некроза** бледно-розового цвета (выделены зеленым контуром), и жизнеспособный миокард, окрашенный в темно-красный цвет

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

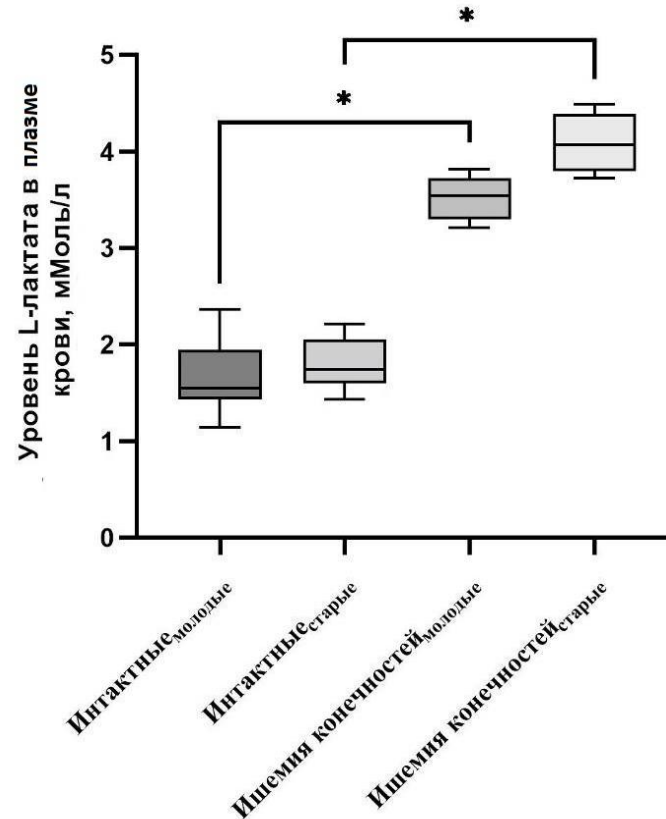
- ДИПост оказывает выраженный инфаркт-лимитирующий эффект при ишемии-реперфузии миокарда как у молодых, так и у старых крыс и приводит к снижению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка на 44,4% и 40,4% ($p < 0,001$ в сравнении с контрольными группами) соответственно



* – $p < 0,001$ – различия статистически значимы

Рисунок 11. – Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых (А) и старых (Б) крыс в исследуемых группах с ДИПост и без него

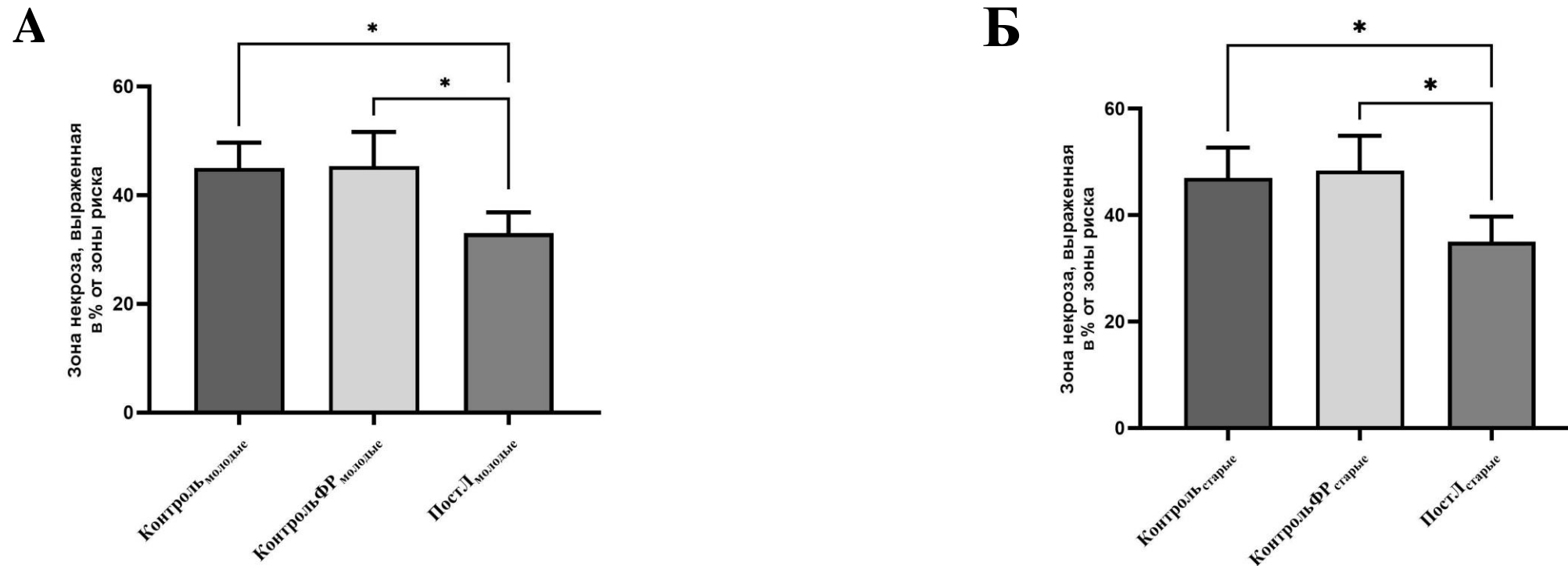
- 15-минутная окклюзия обеих бедренных артерий, что имеет место после ДИПост, сопровождается повышением уровня L-лактата в крови у молодых и старых крыс на 128,4% и 133,9% ($p < 0,001$ в сравнении с интактными животными) соответственно.



* – $p < 0,001$ – различия статистически значимы

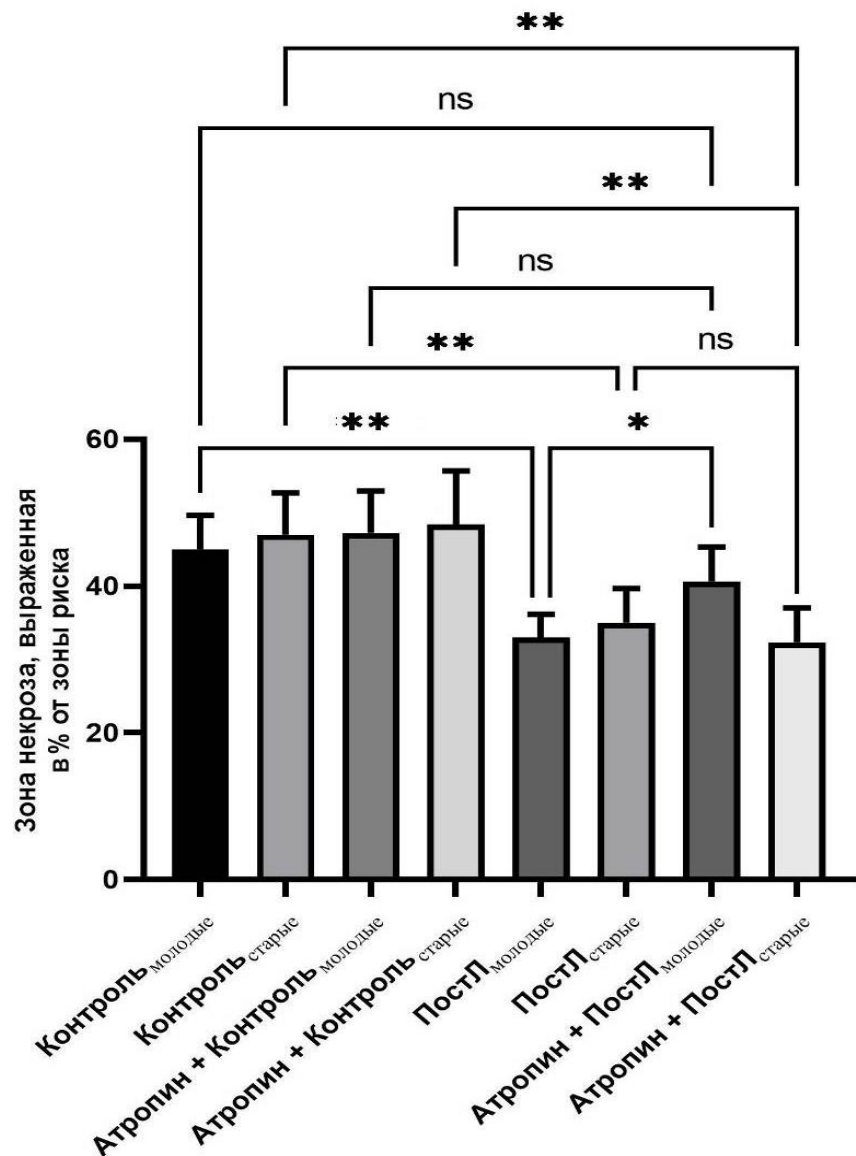
Рисунок 12. – Уровень L-лактата в плазме крови у молодых и старых крыс в исследуемых группах

- ПостЛ эффективно в плане ограничения размера зоны некроза в миокарде левого желудочка при ишемии-реперфузии миокарда как у молодых, так и у старых крыс и приводит к уменьшению размеров зоны некроза на 26,7% и 25,5% ($p < 0,01$ в сравнении с контрольными группами) соответственно.



* – $p < 0,01$ – различия статистически значимы

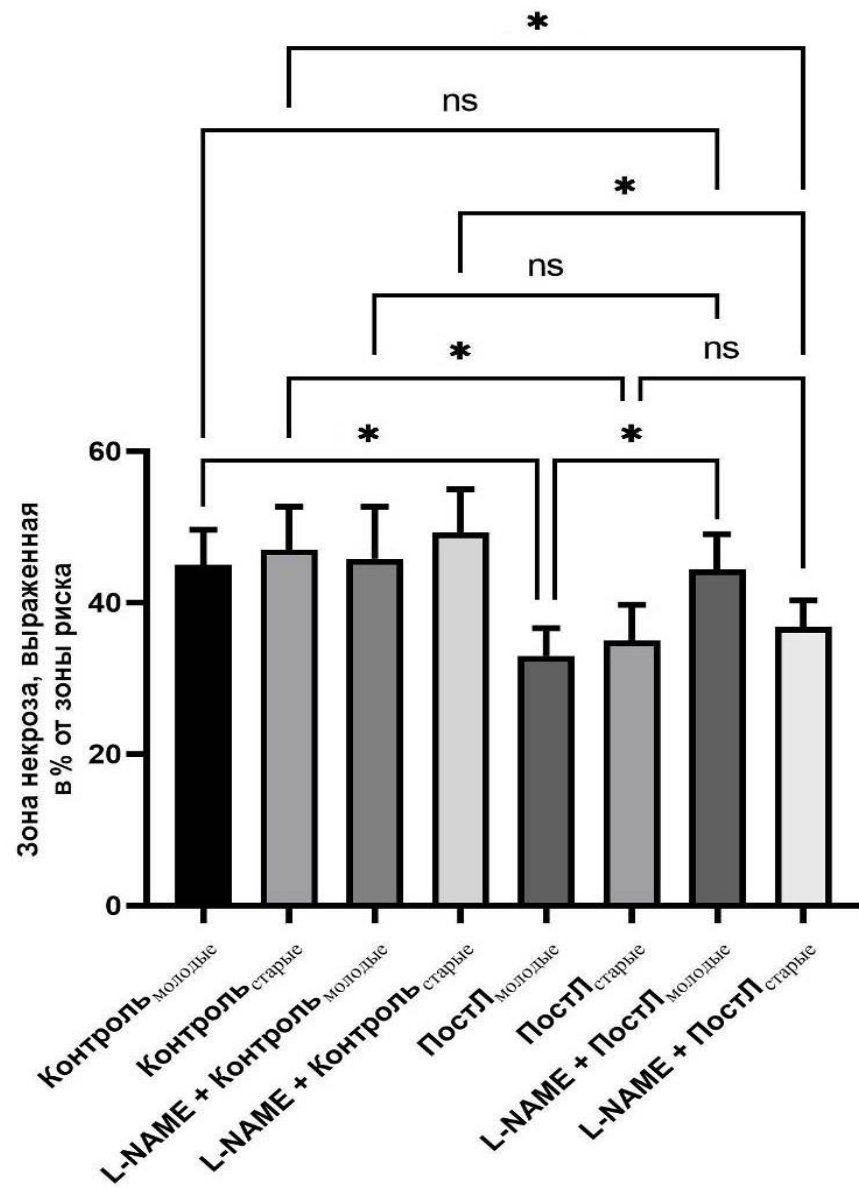
Рисунок 13. – Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых (А) и старых (Б) крыс в исследуемых группах с ПостЛ и без него



- В условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина в дозе 2 мг/кг инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ сохраняется только у старых крыс и приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка на 31,9% ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой старых животных.

* / ** – $p < 0,05$ / $p < 0,01$ – различия статистически значимы; ns – различия не достоверны

Рисунок 14. – Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс с и без ПостЛ в условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина (2 мг/кг)



* $p < 0,001$ – различия статистически значимы; ns – различия не достоверны

- В условиях системного действия в организме животных ингибитора NO-синтазы L-NAME в дозе 25 мг/кг у молодых крыс ПостЛ не оказывает инфаркт-лимитирующий эффект и сопровождается формированием в левом желудочке сопоставимых по размеру с группой контроля зон некрозы. После введения старым животным L-NAME в условиях ишемии-реперфузии миокарда, инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ частично сохраняется у старых крыс и приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка на 21,3% ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой старых крыс.

Рисунок 15. – Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс с и без ПостЛ в условиях системного действия в организме животных ингибитора NO-синтазы L-NAME (25 мг/кг)

ВЫВОДЫ

1. Результаты исследования свидетельствуют о том, что ДИПост сопровождается повышением уровня L-лактата в крови у молодых и старых крыс на 128,4% и 133,9% ($p < 0,001$ в сравнении с интактными животными) соответственно, а ПостЛ эффективно в плане ограничения размера зоны некроза в миокарде левого желудочка при ишемии-реперфузии миокарда как у молодых, так и у старых крыс и приводит к уменьшению размеров зоны некроза на 26,7% и 25,5% ($p < 0,01$ в сравнении с контрольными группами) соответственно.

Полученные результаты исследования дают основание полагать, что гиперлактатемия участвует в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ДИПост при ишемии-реперфузии миокарда как у молодых, так и у старых крыс.

ВЫВОДЫ

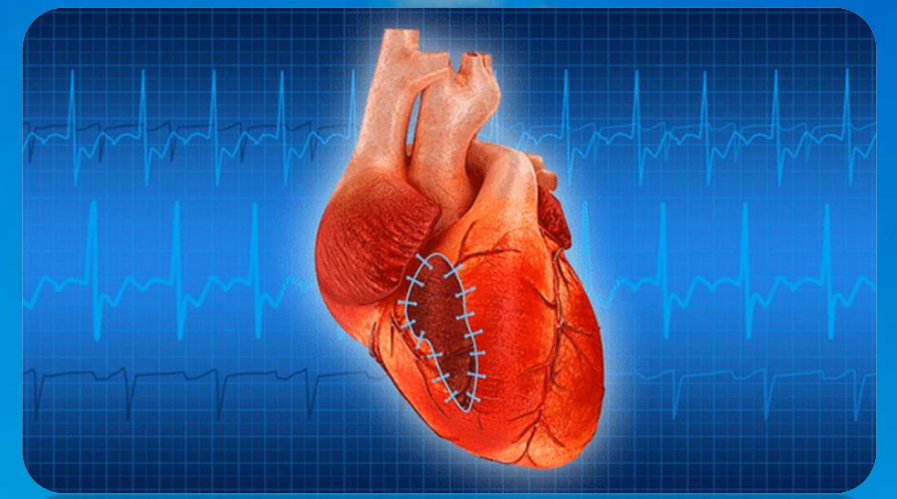
2. В условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина в дозе 2 мг/кг инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ сохраняется только у старых крыс и приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка на 31,9% ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой старых животных.

Таким образом, данные исследования свидетельствуют о том, что активность периферических М-холинореактивных систем имеет значимость в механизмах реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ у молодых, но не у старых крыс.

ВЫВОДЫ

3. В условиях системного действия в организме животных ингибитора NO-синтазы L-NAME в дозе 25 мг/кг у молодых крыс ПостЛ не оказывает инфаркт-лимитирующий эффект и сопровождается формированием в левом желудочке сопоставимых по размеру с группой контроля зон некрозы. После введения старым животным L-NAME в условиях ишемии-реперфузии миокарда, инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ частично сохраняется у старых крыс и приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка на 21,3% ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой старых крыс.

Таким образом, данные исследования свидетельствуют о том, что активность NO-синтазы имеет значимость в механизмах реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ у молодых, но не у старых крыс.



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

БЕЛАРУСКИ ДЗЕРЖАЎНЫ МЕДЫЦЫНСКІ УНІВЕРСІТАТ