

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

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

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.1 EDN: AJXIZU

ЗНАЧИМОСТЬ М-ХОЛИНОРЕАКТИВНЫХ СИСТЕМ В РЕАЛИЗАЦИИ ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ L-ЛАКТАТА ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС

© Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И., Губкин С.В., Юшкевич П.Ф., Чепелева Е.Н.

*Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220083, Минск, пр. Дзержинского, 83**Резюме*

Цель. Выяснить значимость М-холинореактивных систем (М-ХРС) в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта посткондиционирования с помощью L-лактата (ПостЛ) при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс.

Методика. Исследование выполнено на 141 крысах-самцах. Животные были разделены на 8 групп: Контроль_{молодые} и Контроль_{старые} – молодые/старые крысы, которым осуществлялась 30-минутная ишемия миокарда с последующей 120-минутной реперфузией; Атропин + Контроль_{молодые} и Атропин + Контроль_{старые} – молодые/старые крысы, которым через 15 мин после ишемии/реперфузии миокарда вводили внутривенно атропин в дозе 2 мг/кг; ПостЛ_{молодые} и ПостЛ_{старые} – молодые/старые крысы, которым через 25 мин от начала реперфузии выполнялось ПостЛ; Атропин + ПостЛ_{молодые} и Атропин + ПостЛ_{старые} – молодые/старые крысы, которым через 15 мин после реперфузии миокарда вводили атропин в дозе 2 мг/кг и через 10 мин после этого выполняли ПостЛ. После завершения реперфузии сердце извлекали и с помощью компьютерной планиметрии измеряли размеры зоны некроза.

Результаты. Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка у животных в исследуемых группах были следующими: Контроль_{молодые} составил 45 ± 4 %, Контроль_{старые} – 47 ± 5 %, Атропин + Контроль_{молодые} – 47 ± 5 %, Атропин + Контроль_{старые} – 48 ± 7 %, ПостЛ_{молодые} – 33 ± 3 % ($p < 0,01$), ПостЛ_{старые} – 35 ± 4 % ($p < 0,01$), Атропин + ПостЛ_{молодые} – 41 ± 4 %, Атропин + ПостЛ_{старые} – 32 ± 4 % ($p < 0,01$).

Заключение. В условиях действия в организме животных атропина (2 мг/кг) инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ сохраняется у старых, но не у молодых крыс. Полученные данные дают основания говорить о том, что активность М-ХРС имеет значение в механизмах реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ у молодых, но не у старых крыс.

Ключевые слова: инфаркт-лимитирующий эффект, ишемически-реперфузионное повреждение, посткондиционирование с помощью L-лактата, атропин, М-холинореактивные системы, возраст

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

Chepelev S.N., Vismont F.I., Goubkin S.V., Yushkevich P.F., Chepeleva E.N.

*Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus**Abstract*

Objective. To determine the significance of M-cholinoreactive systems (M-CRS) in the implementation of the infarct-limiting effect of postconditioning with L-lactate (PostL) during myocardial ischemia-reperfusion in young and old rats.

Methods. The study was carried out on 141 white male rats. The animals were divided into 8 groups: Control_{young} and Control_{old} – young/old rats, which underwent 30 minutes of myocardial ischemia

followed by 120 minutes of reperfusion; Atropine + Control_{young} and Atropine + Control_{old} – young/old rats that were intravenously administered atropine at a dose of 2 mg/kg 15 min after myocardial ischemia/reperfusion; PostL_{young} and PostL_{old} – young/old rats that modulate PostL 25 min from the start of reperfusion; Atropine + PostL_{young} and Atropine + PostL_{old} – young/old rats that were administered atropine at a dose of 2 mg/kg 15 min after myocardial reperfusion and 10 min after this were subjected to PostL. After reperfusion, the heart was removed and the size of the necrosis zone was studied using computer planimetry.

Results. The sizes of the necrosis zone in the left ventricular myocardium in animals in the study groups were as follows: Control_{young} was $45 \pm 4 \%$, Control_{old} – $47 \pm 5 \%$, Atropine + Control_{young} – $47 \pm 5 \%$, Atropine + Control_{old} – $48 \pm 7 \%$, PostL_{young} – $33 \pm 3 \%$ ($p < 0,01$), PostL_{old} – $35 \pm 4 \%$ ($p < 0,01$), Atropine + PostL_{young} – $41 \pm 4 \%$, Atropine + PostL_{old} – $32 \pm 4 \%$ ($p < 0,01$).

Conclusion. Under conditions of action in animals of atropine (2 mg/kg), the infarction-limiting effect of PostL is preserved in old but not young rats. The data obtained give grounds to say that M-CRS activity is important in the mechanisms of implementation of the infarct-limiting effect of PostL in young, but not in old rats.

Keywords: infarction-limiting effect, ischemia-reperfusion injury, postconditioning with L-lactate, atropine, M-cholinergic systems, age

Введение

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности и инвалидности в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире и представляет собой глобальную социально-экономическую проблему в сфере общественного здоровья населения. Одним из наиболее серьезных осложнений ИБС является острый инфаркт миокарда (ОИМ) [1, 4].

Реперфузия является обязательным условием для спасения ишемизированного миокарда от инфаркта, но в то же время способствует формированию необратимого повреждения сердца. Размер зоны некроза в миокарде, возникающий в результате повреждения, вызванного как ишемией, так и реперфузией, является основным фактором, определяющим прогноз пациентов, перенесших ОИМ. Принимая во внимание, что все большее число пациентов выживает после ОИМ в основном благодаря своевременной реперфузии и лучшему медикаментозному лечению и многие из этих пациентов имеют прогрессирующее ремоделирование миокарда и, в конечном итоге, сердечную недостаточность, существует необходимость в дополнительной кардиопротекции помимо реперфузии с целью минимизации размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка, как основной детерминанты развивающейся сердечной недостаточности [22]. По литературным данным, в настоящее время нет более сильной кардиопротекции, чем за счет феноменов кондиционирования миокарда, которые изучаются на протяжении последних трех десятилетий. Однако, несмотря на достигнутые успехи в изучении методов кардиопротекции и ее механизмов, в настоящее время общая концепция защиты миокарда остается не сформированной [2, 10, 22].

Авторами в ранее проведенном исследовании было показано, что после 15-минутной ишемии обеих нижних конечностей у крыс, что характерно для модели дистантного ишемического посткондиционирования (ДИПост), повышается уровень L-лактата в крови в 2,28 раза ($p < 0,001$) с 1,55 (1,47; 1,92) мМоль/л до 3,54 (3,35; 3,69) мМоль/л, а выполнение посткондиционирования с помощью L-лактата (ПостЛ) путем введения нейтрального L-лактата на 25-й мин реперфузии в дозе 10 мг/кг приводит к снижению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка на 28,2 % ($p < 0,01$), то есть ослабляется реперфузионное повреждение сердца [6, 8].

В практическом здравоохранении потребность в защите миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения чаще всего необходима пациентам с различными факторами риска ССЗ, к числу которых относится и пожилой возраст [7, 14, 15, 31, 32]. Данные многочисленных научных исследований свидетельствуют о важном значении парасимпатической регуляции сердечной деятельности в механизмах защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждений [3, 13, 20, 25]. 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 M-холинорецепторов в миокарде [18, 29].

Принимая во внимание тот факт, что в организме старых животных происходят значительные морфофункциональные и биохимические изменения [14, 15, 18, 29], были основания полагать, что возрастные изменения органов и тканей и, в частности, изменения в них активности периферических М-холинореактивных систем (М-ХРС), могут сказываться на кардиопротекторной эффективности ПостЛ.

Цель исследования – выяснить особенности инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-ХРС атропина.

Методика

Исследование проведено на 141 наркотизированных белых крысах-самцах (58 молодых крыс, возраст которых составил 3-5 мес., а масса – 200-220 г и 83 старые крысы, возраст которых составил 23-25 мес., а масса – 400-450 г). С целью выяснения значимости М-ХРС в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда на молодых и старых крысах были проведены следующие эксперименты, схематические изображения протоколов которых представлены на рис. 1.

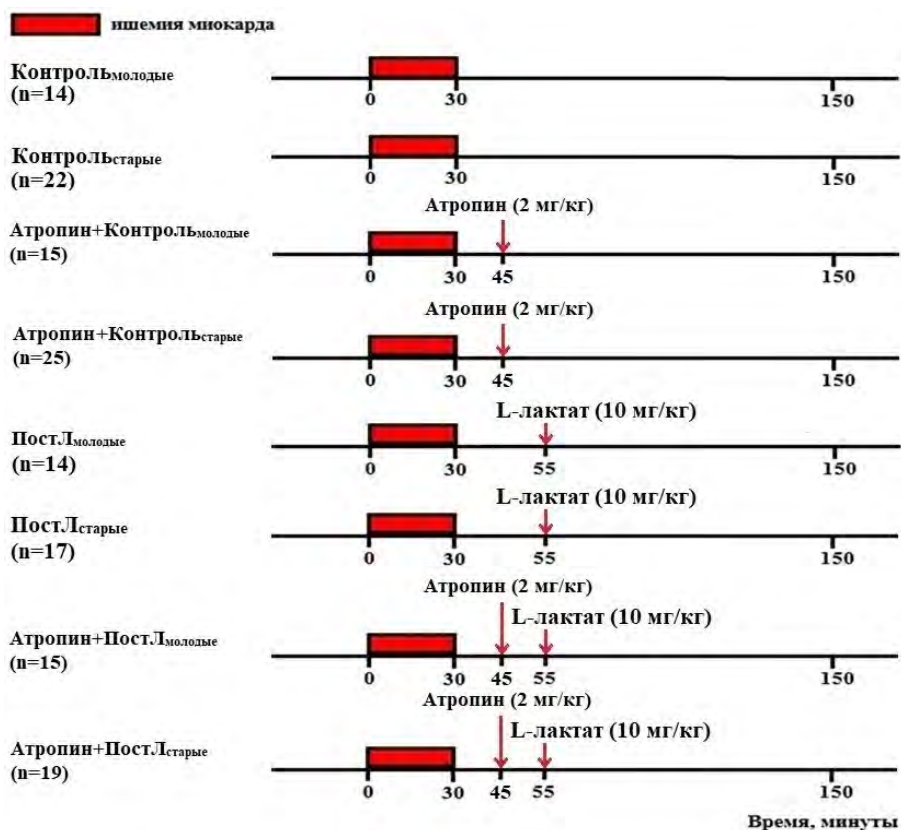


Рис. 1. Схематическое изображение протоколов эксперимента для выяснения кардиопротекторной эффективности ПостЛ у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-ХРС атропина

Эксперименты проводились в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными (протокол №1 от 15.09.2022 комитета по биомедицинской этике Белорусского государственного медицинского университета). Животные содержались в стандартных условиях вивария Белорусского государственного медицинского университета с свободным доступом к пище и воде. Все болезненные процедуры выполняли на наркотизированных животных.

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

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

Воспроизведение обратимой окклюзии передней нисходящей ветви ЛКА осуществлялось в несколько этапов: (1) подведение лигатуры под переднюю нисходящую ветвь ЛКА, отрезание атравматической иглы; (2) два свободных конца лигатуры проводились через полиэтиленовую трубку малого диаметра; (3) натяжение концов нитки с последующей их фиксацией с помощью наложения зажима на полиэтиленовую трубку; (4) при реперфузии осуществлялось снятие зажима. После 15-минутного периода гемодинамической стабилизации крысам выполнялась 30-минутная окклюзия передней нисходящей ветви ЛКА. Окклюзия артерии проявлялась побледнением ишемизированной области, снижением АД (на 10-30 мм рт. ст.) и подъемом сегмента ST на ЭКГ. Реперфузия миокарда осуществлялась путем удаления зажима с ЛКА. Продолжительность реперфузии составляла 120 мин. Реперфузия миокарда подтверждалась возвращением сегмента ST к изолинии и исчезновением побледнения.

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

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

Выяснение инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у крыс проводилось у животных, которым через 25 мин от начала реперфузии вводили в левую внутреннюю яремную вену 0,5 мл 40 мМоль нейтрализованного раствора L-молочной кислоты (Sigma-Aldrich, США), т. е. в дозе 10 мг/кг. Крысам контрольной группы через 25 мин от начала реперфузии вводили в левую общую яремную вену физиологический раствор (физ. р-р) в объеме 0,5 мл. Для приготовления нейтрализованного L-лактата для инъекций L-молочную кислоту растворяли в 0,9 %-м растворе NaCl с последующим доведением pH до 7,4 с помощью NaOH. Доза L-лактата (10 мг/кг) в модели ПостЛ была выбрана с целью обеспечить уровень L-лактата в крови, близкий к тому, что имел место после 15-минутного наложения зажимов на обе бедренные артерии, что имеет место во время дистантного ишемического посткондиционирования [6, 7, 8].

Изучение инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ при ишемии и реперфузии миокарда у старых и молодых крыс в условиях угнетения периферических М-ХРС проводилось после однократного

введения в левую внутреннюю яремную вену 0,2% раствора М-холиноблокатора атропина (Sigma-Aldrich, США) в дозе 2 мг/кг, которое осуществлялось за 10 мин до воспроизведения у крыс ПостЛ.

Крыс выводили из эксперимента спустя 2 ч. после начала реперфузии путем иссечения сердца из грудной полости для последующего окрашивания и определения зоны риска (зоны ишемии) и зоны некроза (зоны инфаркта). С целью определения зоны риска в конце реперфузии осуществляли кратковременную реокклюзию передней нисходящей ветви ЛКА и вводили в левую общую яремную вену 0,5 мл 5% раствора синьки Эванса (Sigma-Aldrich, США). После замораживания в морозильной камере (-20°C в течение 30 мин) левый желудочек разрезали на 6 поперечных срезов. Данные срезы взвешивали на лабораторных весах Adventurer AR 1530 (Ohaus, Швейцария) и сканировали при помощи сканера Epson (Китай) с обеих сторон. При этом зону риска определяли как зону, не окрашенную в синий цвет. Для идентификации зоны некроза в миокарде левого желудочка крыс использовали метод, основанный на определении активности дегидрогеназ [17]. Срезы миокарда левого желудочка помещали в 1% раствор 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида на 15 мин при температуре 37,0°C и в дальнейшем после 24-часовой инкубации срезов в 10% растворе формалина в термостате при температуре 37,0°C срезы сканировали повторно с обеих сторон. Жизнеспособный миокард (клетки, сохранившие дегидрогеназную активность) окрашивался в кирпично-красный цвет, а некротизированная ткань была бледно-розового цвета. Размеры анализируемых зон некроза определяли при помощи компьютерной планиметрии с использованием программы Adobe Photoshop CS 2013 и взвешивания срезов как соотношение массы зоны некроза к массе зоны риска, выраженное в % [6].

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

Результаты исследования

Общая выживаемость крыс после острой коронарной окклюзии составила 68,1% (45 крыс из 141 погибло в период ОИМ 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 ПостЛ_{молодые} – 85,7 %, в группе ПостЛ_{старые} – 70,6 %, в группе Атропин + ПостЛ_{молодые} – 80,0 % и в группе Атропин + ПостЛ_{старые} – 63,2 %. У старых крыс за время 30-минутной коронароокклюзии и последующей 120-минутной реперфузии имело место значительное снижение выживаемости в сравнении с молодыми крысами (погибло 35 старых и 10 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.

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

В ходе исследования выявлено, что в группе Контроль_{молодые} у 9 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а у 11 животных – ПЖТ. Реперфузионные нарушения сердечного ритма имели место у 10 крыс данной группы.

Таблица. Изменение показателей гемодинамики во время ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс с ПостЛ и без в условиях системного действия в организме животных атропина (2 мг/кг)

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

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

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

При изучении антиаритмической эффективности ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-ХРС атропина (2 мг/кг) были получены следующие данные по продолжительности аритмий: Контроль_{молодые} – 167 (49; 233) с, Контроль_{старые} – 237 (128; 331) с, Атропин + Контроль_{молодые} – 176 (91; 214) с, Атропин + Контроль_{старые} – 164 (89; 275) с, ПостЛ_{молодые} – 145 (27; 192) с; ПостЛ_{старые} – 97 (66; 154) с; Атропин + ПостЛ_{молодые} – 182 (54; 258) с и Атропин + ПостЛ_{старые} – 192 (77; 314) с (рис. 2). Таким образом, длительность нарушений сердечного ритма в исследуемых группах молодых и старых крыс, подвергнутых атропинизации и ПостЛ, сопоставима с таковой в группах контроля ($p > 0,05$).

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

Атропин + ПостЛ_{молодые} – 50 ± 4 % и Атропин + ПостЛ_{старые} – 54 ± 5 %. Таким образом, во всех анализируемых группах крыс размеры зон риска в миокарде левого желудочка были сопоставимы.

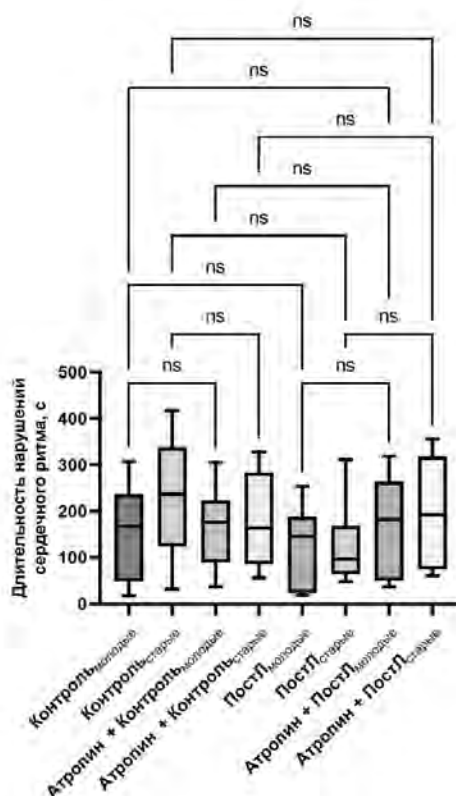


Рис. 2. Влияние ПостЛ на длительность нарушений сердечного ритма во время ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных атропина (2 мг/кг). ns – различия не достоверны

Размер инфаркта является важным показателем повреждения миокарда из-за его влияния на сократимость сердца. Установлено, что размер зоны некроза в миокарде левого желудочка у животных в группе Контроль_{молодые} составил 45 ± 4 %, а в группе Контроль_{старые} – 47 ± 5 %. В контрольных группах крыс, которым осуществлялось введение на 15-й минуте реперфузии блокатора М-ХРС атропина в дозе 2 мг/кг, формировались следующие размеры зон некроза: в группе Атропин + Контроль_{молодые} – 47 ± 5 %, а в группе Атропин + Контроль_{старые} – 48 ± 7 %. После внутривенного введения животным L-лактата (10 мг/кг), которое осуществлялось через 25 мин после начала реперфузии, у крыс при ишемии и реперфузии миокарда в левом желудочке формировались следующие размеры зон некроза: в группе ПостЛ_{молодые} – 33 ± 3 % ($p < 0,01$ в сравнении с группами Контроль_{молодые} и Атропин + Контроль_{молодые}), а в группе ПостЛ_{старые} – 35 ± 4 % ($p < 0,01$ в сравнении с группами Контроль_{старые} и Атропин + Контроль_{старые}). Размер зон некроза в группах молодых и старых животных, которым на 15-й минуте реперфузии вводили блокатор М-ХРС атропин (2 мг/кг), а затем внутривенно вводили L-лактат, был следующим: в группе Атропин + ПостЛ_{молодые} – 41 ± 4 %, а в группе Атропин + ПостЛ_{старые} – 32 ± 4 % ($p < 0,01$ в сравнении с группами Контроль_{старые} и Атропин + Контроль_{старые}) (рис. 3). Следовательно, полученные результаты свидетельствуют о наличии выраженного инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ у молодых и старых крыс. Однако в условиях системного действия в организме животных блокатора М-ХРС атропина (2 мг/кг) у молодых крыс ПостЛ оказывало менее выраженный инфаркт-лимитирующий эффект. У старых животных в условиях системного действия в их организме атропина инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ сохранялся.

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

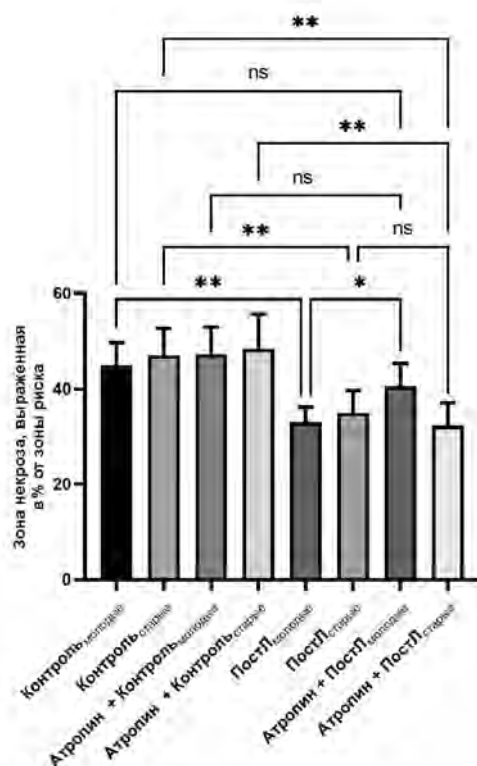


Рис. 3. Влияние ПостЛ на размеры зон некроза в миокарде левого желудочка во время ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных атропина (2 мг/кг). * / ** – $p < 0,05$ / $p < 0,01$ – различия статистически значимы; ns – различия не достоверны

Обсуждение результатов исследования

По имеющимся научным данным, реперфузия действительно спасает ишемизированный миокард от инфаркта, который распространяется волнообразно во время продолжительной ишемии, однако миокард остается пригодным для спасения в течение 2-3 часов после острой ишемии [2]. Первичная кардиопротекторная парадигма ишемического прекодиционирования была описана С.Е. Митгу и соавт. (1986 г.), которые сообщили, что 4 цикла, состоящих из 5-минутной коронарной окклюзии с последующей 5-минутной реперфузией непосредственно перед продолжительной 40-минутной коронарной окклюзией с реперфузией уменьшали зону некроза в миокарде левого желудочка у собак [27]. Тем не менее, размеры зоны некроза не снижались при продолжительности стойкой коронароокклюзии в течение 3 часов, что подчеркивает необходимость своевременной реперфузии.

Ишемическое посткодиционирование было описано Z.Q. Zhao и соавт. (2003 г.), которые впервые сообщили, что 3 цикла 30-секундной коронароокклюзии с последующей 30-секундной реперфузией непосредственно в начале реперфузии после 60-минутной острой коронарной окклюзии уменьшали размеры зоны некроза сопоставимо с ишемическим прекодиционированием [35]. Данное исследование положило конец длительным и спорным вопросам о том, способствует ли реперфузионное повреждение формированию конечного размера зоны некроза. Более того, исследование Z.Q. Zhao и соавт. однозначно продемонстрировало, что снижение размеров зоны некроза в миокарде с помощью модифицированной реперфузии возможно и, таким образом, оживило прежние дебаты о щадящей реперфузии [35].

В последующем, G. Andreka с соавт (2007 г.) в экспериментах на свиньях выявили ограничение размеров инфаркта миокарда при воздействии четырьмя 5-минутными эпизодами ишемии и реперфузии задней конечности непосредственно после окончания окклюзии коронарной артерии, что послужило открытию феномена раннего дистантного ишемического посткодиционирования (ДИПост) [9].

До недавнего времени считалось, что ДИПост способно оказывать кардиопротекторное действие только в первые минуты после восстановления коронарного кровотока. Однако F. Roubille и соавт. (2011 г.) в опытах на мышах продемонстрировали воспроизводимость инфаркт-лимитирующего эффекта ишемического посткондиционирования не только в первые минуты восстановления коронарного кровотока, но и через 30 мин после начала реперфузии, тем самым открыв позднее ишемическое посткондиционирование [30]. В дальнейшем M. Basalay и соавт. (2012 г.) в экспериментах на крысах показали, что кратковременная (15-минутная) ишемия задних конечностей оказывает выраженное инфаркт-лимитирующее действие на миокард не только в первые минуты реперфузии, но и при ее осуществлении на 10-й минуте после восстановления коронарного кровотока [12]. Результаты данного исследования послужили основанием для разработки феномена позднего ДИПост. Данные научных исследований последних лет свидетельствуют о том, что интервал времени, в течение которого размер инфаркта миокарда у крыс может быть ограничен путем ишемического посткондиционирования, шире и составляет как минимум 45 мин от начала реперфузии, однако уже на 60-й минуте после начала реперфузии применение ишемического посткондиционирования было неэффективным [2].

Стоит также отметить, что ишемическое посткондиционирование, особенно дистантное или фармакологическое, было успешно перенесено и в клиническую практику с целью его применения у пациентов с ОИМ в качестве процедуры, которая выполняется в период реперфузии. Споспобствовали такому внедрению определенные преимущества посткондиционирования: малая инвазивность методики, ее безопасность, дешевизна, простота выполнения. В случае выполнения прекодиционирования необходимо точно знать время наступления острой ишемии миокарда, что на практике практически невозможно, в то время как посткондиционирование выполняется уже после наступления острой ишемии миокарда. В течение последних чуть более тридцати лет кондиционирование миокарда было предметом многочисленных исследований с целью выяснения механизмов кардиопротекции, а также возможностей его клинического применения. В последнее время многими учеными было показано, что L-лактат играет важную роль в сердечном метаболизме, участвует в адаптационно-компенсаторных процессах в миокарде при ишемически-реперфузионном повреждении.

Как известно, во время ишемии развивается гипоксия, которая приводит к повышению уровня L-лактата в крови. Долгое время считалось, что L-лактат является метаболическим «отходом производства» и несет исключительно отрицательные последствия для организма [12]. Однако в эксперименте на изолированных сердцах, перфузированных раствором, содержащем 10 мМоль L-лактата и 11 мМоль глюкозы, до их острой ишемии, после периода ишемии G.W. Goodwin и H. Taegtmeier (1994 г.) отметили улучшение восстановления сердечной деятельности по сравнению с сердцами, получавшими только глюкозу [19]. В настоящее время L-лактат признан связующим звеном между аэробным и гликолитическим путями, являясь продуктом одного метаболического пути (гликолиз) и субстратом для другого (окислительное фосфорилирование) [12]. L-лактат не только играет роль основного источника энергии или предшественника глюконеогенеза, но также действует как сигнальная молекула [12]. Важно отметить, что L-лактат и индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1), который участвует в обеспечении кислородного гомеостаза, регулируются реципрокной активацией, т. е. повышенные уровни L-лактата способствуют стабилизации HIF-1 и экспрессии генов, индуцированных HIF-1, в то время как HIF-1 стимулирует поглощение глюкозы и гликолиз и, тем самым, обеспечивает выработку L-лактата [16]. Аналогичная взаимосвязь реципрокной активации существует между L-лактатом и коактиватором гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом 1-альфа (PGC-1 α), – главным регулятором митохондриального биогенеза [11].

В современной литературе имеются также немногочисленные данные экспериментальных исследований, посвященных выяснению механизмов влияния лактата на сердечную деятельность. Так, G. Zhang и соавт. (2015 г.) установили, что фармакологическое посткондиционирование с помощью молочной кислоты и богатого водородом физиологического раствора у крыс дает сопоставимую кардиопротекцию ишемическому посткондиционированию [33]. J. Zhang и соавт. (2021 г.) в опытах на мышах показали, что лактат ускоряет поляризацию макрофагов M2, продуцирующих противовоспалительные цитокины, через сигнальный путь STAT3 (преобразователь сигнала и активатор транскрипция-3), 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 [34].

В настоящее время появляются сведения, полученные в клинических исследованиях, подчеркивающие значимость лактата в кардиопротекции. Так, в исследовании M. Nalos и 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 [28]. Кроме того, исследования Т. Коуама и соавт. показали, что посткондиционирование с кровью, обогащенной лактатом, обеспечивает потенциальную кардиопротекцию у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST на ЭКГ [23, 24]. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что L-лактат может быть многообещающим средством лечения ССЗ.

Принимая во внимание известные факты о том, что гипоперфузия, ишемия органов и тканей приводит к повышению уровня L-молочной кислоты (L-лактата) в крови, а L-лактат, в свою очередь, оказывает коронарное сосудорасширяющее действие за счет выделения эндотелием сосудов монооксида азота (NO) [26], а также способен ингибировать перекисное окисление липидов и свободнорадикальные процессы [5, 21], выраженность которых при реперфузии возрастает, были основания полагать, что повышенный уровень L-лактата в крови (гиперлактатемия) сможет уменьшить реперфузионное повреждение миокарда. В проведенном исследовании было подтверждено кардиопротекторное действие L-лактата, который уменьшил размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка на 26,7 % ($p < 0,01$) и 25,5 % ($p < 0,01$) у молодых и старых крыс соответственно.

В научной литературе имеется достаточно большое количество сведений, демонстрирующих важную роль парасимпатической регуляции сердечной деятельности в кардиопротекторных механизмах от ишемического и реперфузионного повреждения [3, 13, 20, 25]. Так, в исследовании А. Г. Мрочка и соавт. на белых крысах-самцах с массой 200-250 г установлено, что на 10-й мин реперфузии после острой коронароокклюзии введение атропина в дозе 1 мг/кг с последующей поддерживающей дозой 1 мг/кг/час устраняло развитие кардиопротекторного эффекта как дистантного ишемического прекодиционирования, так и ДИПост [3]. В исследовании S. Mastitskaya и соавт. показано, что парасимпатическая денервация сердца, осуществляемая прямым ингибированием мотонейронов дорсальных ядер блуждающих нервов, лимитирует противоишемический эффект ДИПост, подтверждая значимую роль блуждающих нервов в процессах развития ДИПост [25]. Согласно имеющимся данным, процессы старения организма сопровождаются ослаблением влияния парасимпатической регуляции на сердце, которое связано с деструкцией холинергических нервных окончаний, снижением интенсивности процессов синтеза ацетилхолина и числа M-холинорецепторов в миокарде [18, 29].

По результатам проведенного исследования было установлено, что ПостЛ оказывают инфаркт-лимитирующий эффект при ишемии-реперфузии миокарда как у молодых, так и у старых животных, однако в условиях системного действия в организме животных атропина, путем его введения в дозе 2 мг/кг за 10 мин до ПостЛ, этот эффект сохраняется только у старых крыс. Полученные данные дают основания полагать о том, что активность периферических M-ХРС имеет значение в механизмах реализации кардиопротекторного эффекта ПостЛ у молодых, но не у старых крыс.

Заключение

ПостЛ оказывает инфаркт-лимитирующий эффект при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс. В условиях системного действия в организме животных атропина инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ сохраняется только у старых крыс. Установлено, что ПостЛ 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 31,9 % ($p < 0,01$) по сравнению с таковой у старых крыс контрольной группы. По-видимому, активность периферических M-холинореактивных систем имеет значение в механизмах реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ у молодых, но не у старых крыс, что позволяет говорить о необходимости дифференцированного подхода к применению ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда в молодом и пожилом возрасте.

Литература (references)

1. Компанцева Е.В., Луценко Д.Н., Кодониди И.П. и др. Изучение возможности идентификации нового биологически активного вещества кардиопротекторного действия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №2. – С. 185-190. [Kompantseva E.V., Lutsenko D.N., Kodonidi I.P. et al. *Vestnik smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N2. – P. 185-190. (in Russian)].
2. Мрочек А.Г., Басалай М.В., Барсукевич В.Ч. и др. Эндогенные феномены кардиопротекции и их механизмы // Кардиология в Беларуси. – 2013. – Т.34, №3. – С. 88-109. [Mrochek A.G., Basalay M.V.

- Barsukevich V.C. et al. *Kardiologiya v Belarusi*. Cardiology in Belarus. – 2013. – V.34, N3. – P. 88-109. (in Russian)].
3. Мрочек А.Г., Булгак А.Г., Басалай М.В. и др. Механизмы парасимпатических влияний на сердце в развитии противоишемического эффекта дистантного кондиционирования миокарда // Евразийский кардиологический журнал – 2014. – №1. – С. 81-88. [Mrochek A.G., Bulgak A.G., Basalay M.V. et al. *Yevraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. Eurasian Cardiology Journal. – 2021. – N1. – P. 81-88. (in Russian)].
 4. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Препрекондиционирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №1. – С. 69-79. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – V.17, N1. – P. 69-79. (in Russian)].
 5. Трекова Н.А., Аксельрод Б.А., Юдичев И.И. и др. Клинические аспекты динамики лактата крови во время операции на сердце и аорте в условиях искусственного кровообращения // Анестезиология и реанимация. – 2016. – Т.61, №5. – С. 324-329. [Trekova N.A., Aksel'rod B.A., Yudichev I.I. et al. *Anesteziologya i reanimatologiya*. Anesthesia and resuscitation. – 2016. – V.61, N5. – P. 324-329. (in Russian)].
 6. Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И. Инфаркт-лимитирующая эффективность фармакологического посткондиционирования с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте // Медицинский журнал – 2021. – №1. – С. 104-109. [Chepelev S.N., Vismont F.I. *Meditsinskiy zhurnal*. Medical journal. – 2021. – N1. – P. 104-109. (in Russian)].
 7. Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И., Губкин С.В. Инфаркт-лимитирующий эффект L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях транзиторной гиперхолестеринемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №4. – С. 21-28. [Chepelev S.N., Vismont F.I., Goubkin S.V. *Vestnik smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2022. – V.21, N4. – P. 21-28. (in Russian)].
 8. Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И., Губкин С.В. О Значимости гиперлактатемии в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2020. – Т.64, №3. – С. 332-340. [Chepelev S.N., Vismont F.I., Goubkin S.V. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi*. Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus. – 2020. – V.64, N3. – P. 332–340. (in Russian)].
 9. Andreaka G., Vertesaljai M., Szantho G. et al. Remote ischaemic postconditioning protects the heart during acute myocardial infarction in pigs // *Heart*. – 2007. – V.93, N6. – P. 749-752.
 10. Basalay M., Barsukevich V., Mastitskaya S. et al. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms // *Experimental Physiology*. – 2012. – V.97, N8. – P. 908-917.
 11. Bergman B.C., Tsvetkova T., Lowes B. et al. Myocardial glucose and lactate metabolism during rest and atrial pacing in humans // *Journal of Physiology*. – 2009. – V.587, N9. – P. 2087-2099.
 12. Brooks G.A. The science and translation of lactate shuttle theory // *Cell Metabolism*. – 2018, V.27, N4. – P. 757-785.
 13. Donato M., Buchholz B., Rodríguez M. et al. Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning // *Experimental Physiology*. – 2013. – V.98, N2. – P. 425-434.
 14. Fajemiroye J.O., da Cunha L.C., Saavedra-Rodríguez R. et al. Aging-Induced Biological Changes and Cardiovascular Diseases // *BioMed Research International*. – 2018. – V.2018. – Art. ID 7156435. – P. 1-14.
 15. Ferdinandy P., Schulz R., Baxter G.F. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning and postconditioning // *Pharmacological Reviews*. – 2007. – V.59, N4. – P. 418-458.
 16. Ferguson B.S., Rogatzki M.J., Goodwin M.L. et al. Lactate metabolism: historical context, prior misinterpretations, and current understanding // *European Journal of Applied Physiology*. – 2018. – V.118, N4. – P. 691-728.
 17. Fishbein M.C. Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique // *American Heart Journal*. – 1981. – V.101, N5. – P. 593-600.
 18. Freeling, J.L., Li Y. Age-related attenuation of parasympathetic control of the heart in mice // *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. – 2015. – V.7. – P. 126-135.
 19. Goodwin G.W., Taegtmeier H. Metabolic recovery of isolated working rat heart after brief global ischemia // *American Journal of Physiology*. – 1994. – V.267, N2. – P. H462-H470.
 20. Gourine A., Gourine A.V. Neural mechanisms of cardioprotection // *Physiology (Bethesda)*. – 2014. – V.29, N2. – P. 133-140.
 21. Groussard C., Morel I., Chevanne M. et al. Free radical scavenging and antioxidant effects of lactate ion: an in vitro study // *Journal of Applied Physiology (1985)*. – 2000. – V.89, N1. – P. 169-175.
 22. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning // *Circulation Research*. – 2015. – V.116. – P. 674-699.

23. Koyama T., Munakata M., Akima T. et al. Impact of postconditioning with lactate-enriched blood on in-hospital outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – V.220. – P. 146-148.
24. Koyama T. Postconditioning with Lactate-Enriched Blood for Reducing Lethal Reperfusion Injury in Humans // *Journal of Cardiovascular Translational Research*. – 2023. – V.16, N4. – P. 793-802.
25. Mastitskaya S., Marina N., Gourine A. et al. Cardioprotection evoked by remote ischaemic preconditioning is critically dependent on the activity of vagal pre-ganglionic neurones // *Cardiovascular Research*. – 2012. – V.95, N4. – P. 487-494.
26. Montoya J.J., Fernández N., Monge L. et al. Nitric oxide-mediated relaxation to lactate of coronary circulation in the isolated perfused rat heart // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2011. – V.58, N4. – P. 392-398.
27. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation*. – 1986. – V.74, N5. – P. 1122-1136.
28. Nalos M., Leverve X.M., Huang S.J. et al. Half-molar sodium lactate infusion improves cardiac performance in acute heart failure: a pilot randomised controlled clinical trial // *Critical Care*. – 2014. – V.18, N2. – P. R48.
29. Rana O.R., Schauerte P., Kluttig R. et al. Acetylcholine as an age-dependent non-neuronal source in the heart // *Autonomic Neuroscience*. – 2010. – V.156, N1-2. – P. 82-89.
30. Roubille F., Franck-Miclo A., Covinhas A. et al. Delayed postconditioning in the mouse heart in vivo // *Circulation*. – 2011. – V.124, N12. – P. 1330-1336.
31. Sack M., Murphy E. The role of comorbidities in cardioprotection // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2011. – V.16, N3-4. – P. 267-272.
32. Wu N., Zhang X., Guan Y. et al. Hypercholesterolemia abrogates the cardioprotection of ischemic postconditioning in isolated rat heart: roles of glycogen synthase kinase-3 β and the mitochondrial permeability transition pore // *Cell Biochemistry and Biophysics*. – 2014. – V.69, N.1. – P. 123-130.
33. Zhang G., Gao S., Li X. et al. Pharmacological postconditioning with lactic acid and hydrogen rich saline alleviates myocardial reperfusion injury in rats // *Scientific Reports*. – 2015. – V.5. – Art. ID 9858. – P. 1-8.
34. Zhang J., Huang F., Chen L. et al. Sodium lactate accelerates M2 macrophage polarization and improves cardiac function after myocardial infarction in mice // *Cardiovascular Therapeutics*. – 2021. – V.2021. – Art. ID 5530541. – P. 1-10.
35. Zhao Z.Q., Corvera J.S., Halkos M.E. et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. – 2003. – V.285, N2. – P. H579-H588.

Информация об авторах

Чепелев Сергей Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Респ. Беларусь. E-mail: drserge1991@gmail.com

Висмонт Франтишек Иванович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, заведующий кафедрой патологической физиологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Респ. Беларусь. E-mail: patfiz@bsmu.by

Губкин Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, главный научный сотрудник научно-исследовательской части учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь. E-mail: goubkin@yandex.by

Юшкевич Павел Францевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской части учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Респ. Беларусь. E-mail: jushkevich@tut.by

Чепелева Елена Николаевна – старший преподаватель кафедры патологической физиологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Респ. Беларусь. E-mail: drhelen1993@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.04.2024

Принята к печати 30.05.2024