



**Министерство здравоохранения Республики Беларусь  
Белорусский государственный медицинский университет  
Кафедра патологической физиологии**

**Инфаркт-лимитирующая эффективность  
посткондиционирования с помощью L-лактата при ишемии-  
реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях  
системного действия в организме животных ингибитора NO-  
синтазы L-NAME**

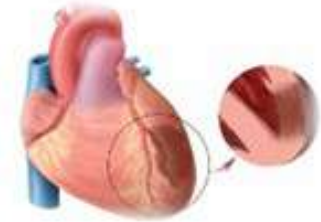


старший преподаватель Чепелев С.Н.

заведующий кафедрой, д.м.н., проф., чл.-корр. НАН  
Беларуси, заслуженный деятель науки Республики  
Беларусь Висмонт Ф.И.



# АКТУАЛЬНОСТЬ



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

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – это основная причина смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ<sup>1</sup>.

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

## В Республике Беларусь:

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

<sup>1</sup>Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс] : Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). – Дата доступа: 01.09.2022.

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

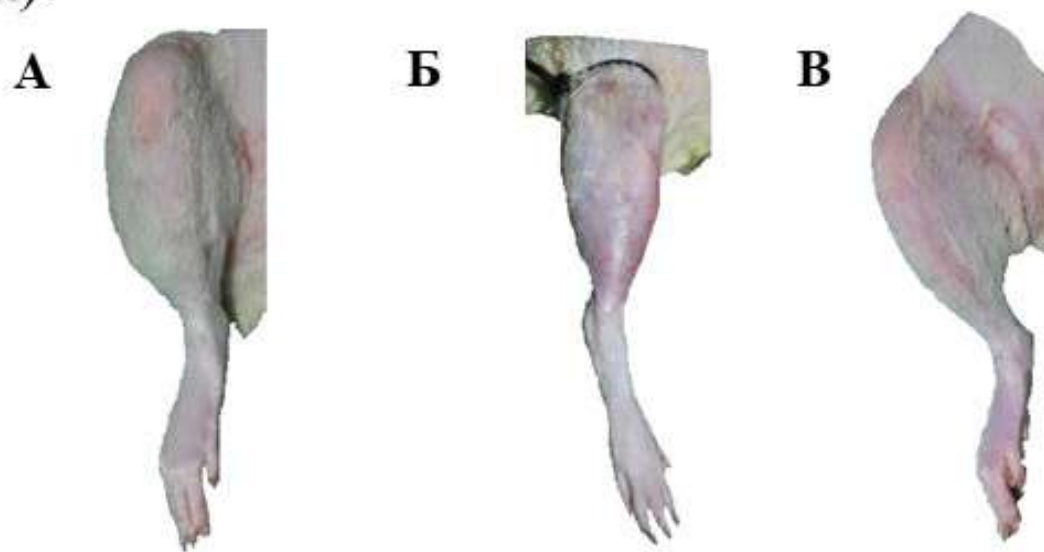
<sup>3</sup>Смертность населения Республики Беларусь [Электронное издание]: офиц. стат. сб. за 2018-2019 гг. — Минск : ГУ РНПЦ МТ, 2020. – 229 с.: табл.



- 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.**

**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).



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

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 // Front 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>

Как известно, большинство заболеваний сердца связаны с ишемией миокарда, одной из причин которой является дефицит NO. В миокарде NO может регулировать функции органа как непосредственно, так и через влияние на сосуды. По современным данным, дефицит NO является ключевым звеном эндотелиальной дисфункции и развития сердечной недостаточности. Таким образом, было предположено, что активность NOS и уровень NO в органах и тканях могут иметь значение в реализации кардиопротекторных эффектов ДИПост.

Принимая во внимание тот факт, что с возрастом в организме происходят значительные морфофункциональные и биохимические изменения, были основания полагать, что возрастные изменения органов и тканей могут оказывать существенное влияние на кардиопротекторную эффективность посткондиционирования с помощью L-лактата (ПостЛ) у старых крыс.

В то же время в современной литературе отсутствуют сведения, касающиеся изучения кардиопротекторной эффективности ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных ингибитора NO-синтазы L-NAME.

- Sack, M. The role of comorbidities in cardioprotection / M. Sack, E. Murphy // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2011. – Vol. 16, № 3–4. – P. 267–272.
- Totzeck, M. Nitrite-Nitric Oxide Signaling and Cardioprotection / M. Totzeck, U. B. Hendgen-Cotta, T. Rassaf // *Advances in Experimental Medicine & Biology*. – 2017. – Vol. 982. – P. 335–346.
- Ageing, sex, and cardioprotection / M. Ruiz-Meana [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 177, N 23. – P. 5270–5286



## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Выяснить инфаркт-лимитирующая эффективность посткондиционирования с помощью L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных ингибитора NO-синтазы L-NAME.**



# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование инфаркт-лимитирующей эффективности ПостЛ проведено на **144** наркотизированных нелинейных белых крысах-самцах, разделенных на 2 возрастных группы: **60 молодых крыс** массой 200-250 г, возрастом  $4\pm 1$  мес. и **84 старых крысы** массой 400-450 г, возрастом  $24\pm 1$  мес. (рисунок).

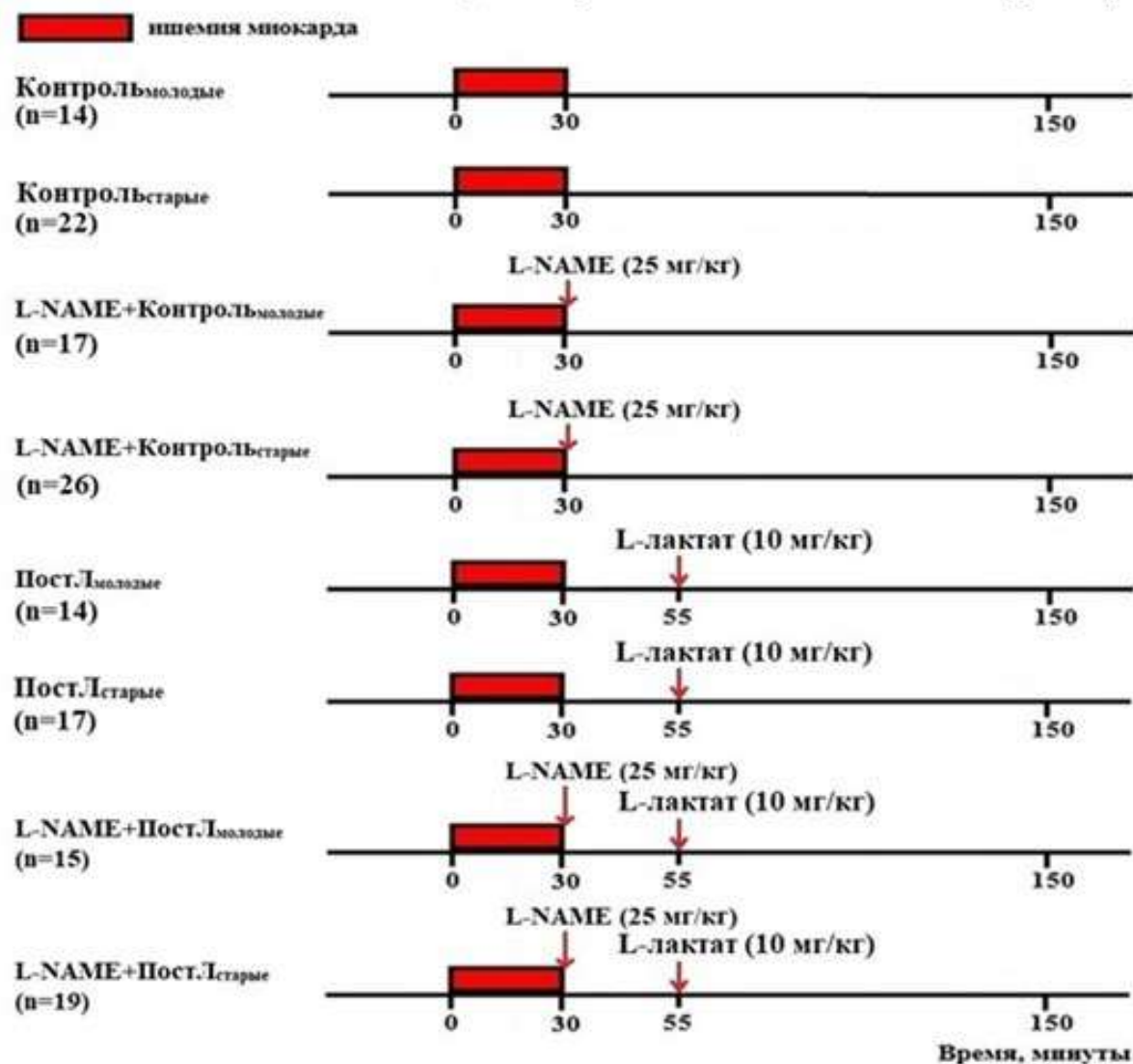
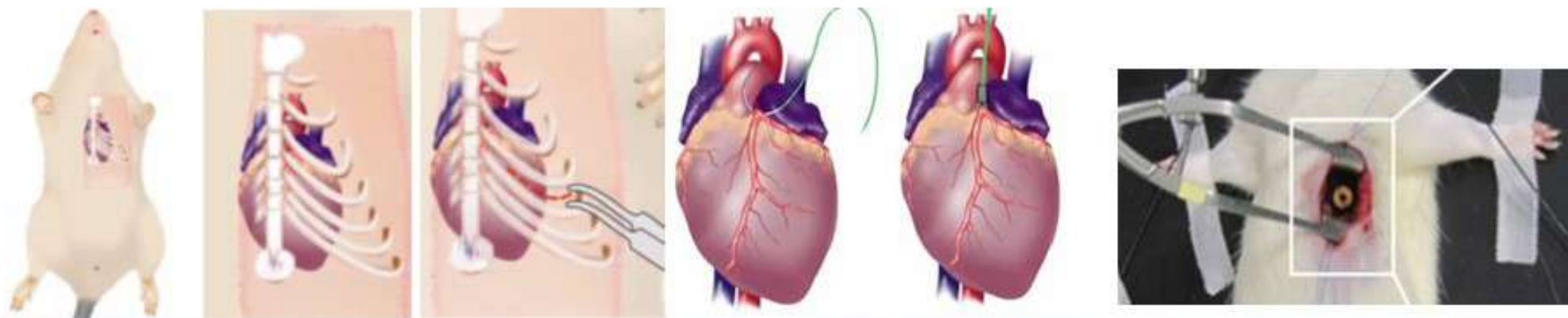


Рисунок. – Схема протокола эксперимента

# 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.<sup>1</sup>, 1980; А. А. Карпов и соавт.<sup>2</sup>, 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.

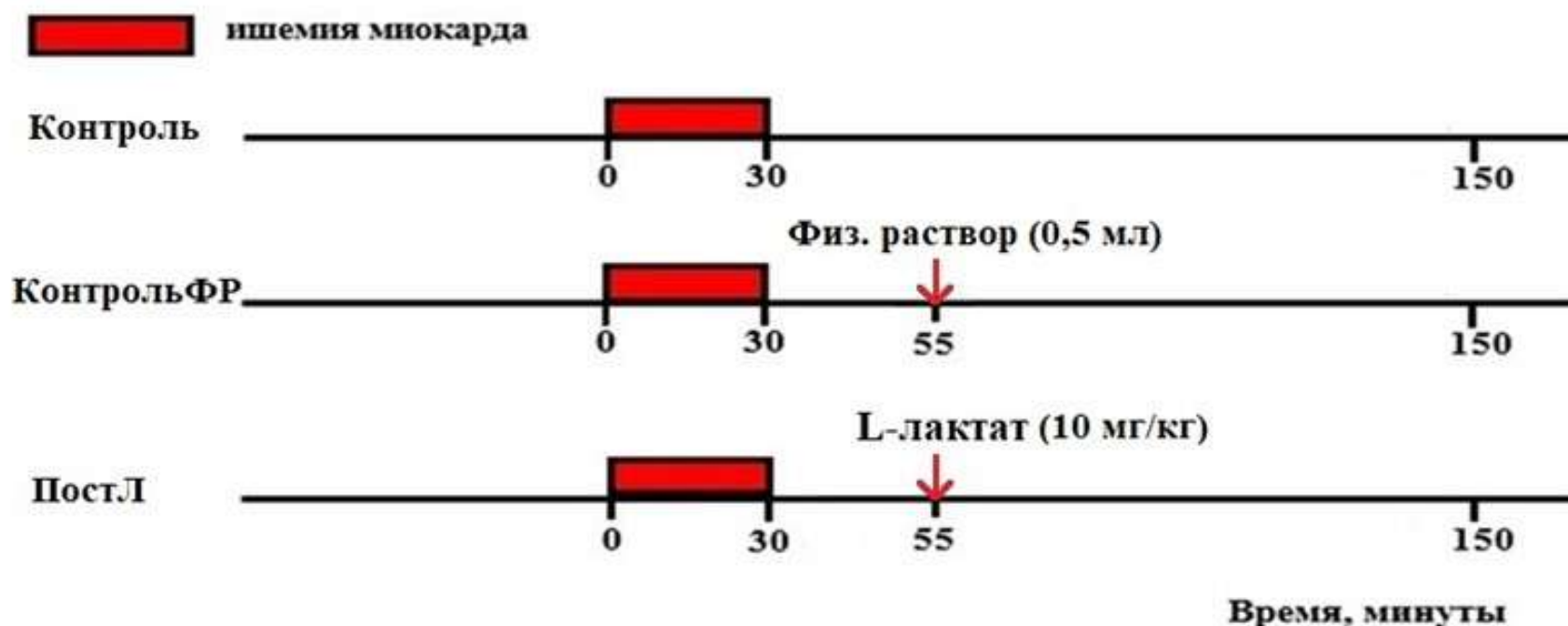


<sup>1</sup>Coronary artery ligation in anesthetized rats as a method for the production of experimental dysrhythmias and for the determination of infarct size / С. Clark [et al.] // J Pharmacol Methods. – 1980 – Vol. 3, № 4. – P. 357–368.

<sup>2</sup>Моделирование 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.

## 2. Моделирование посткондиционирования с помощью L-лактата:

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).



**Рисунок.** – Схематическое изображение модели ПостЛ в сравнении с группами контроля

Доза лактата (10 мг/кг) нами была выбрана с целью обеспечить уровень L-лактата в крови близкий к тому, что имел место во время ДИПост после 15-минутного наложения лигатур на обеих бедренных артериях.

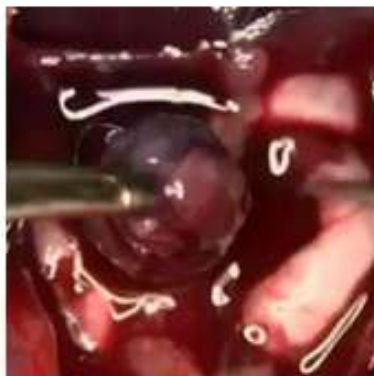
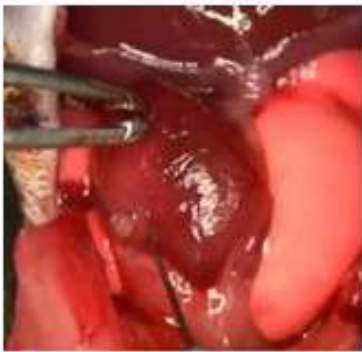
Определение уровня L-лактата в плазме крови, взятой из левой общей яремной вены, осуществлялось спектрофотометрическим методом с использованием набора реагентов (BioSystems S. A., Испания) с помощью биохимического автоматического анализатора A25 Random Access Analyzer (BioSystems S. A., Испания) при длине волны 600 нм.

**Изучение кардиопротекторной эффективности дистантного ишемического посткондиционирования и посткондиционирования с помощью L-лактата у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных ингибитора NO-синтазы метилового эфира N<sup>G</sup>-нитро-L-аргинина (L-NAME)**

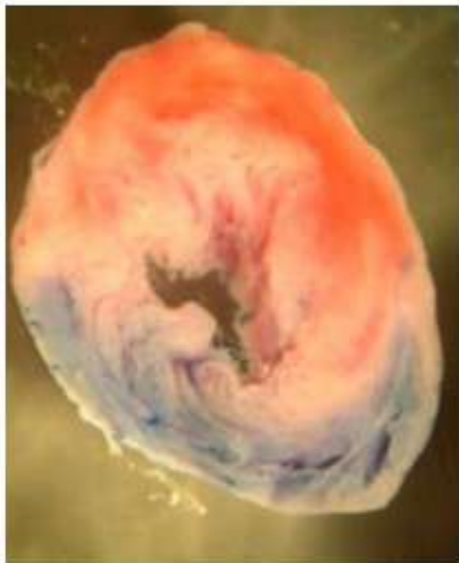
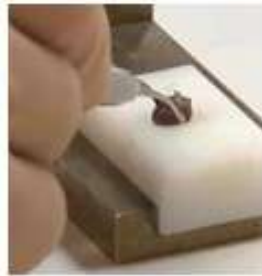
Изучение кардиопротекторной эффективности ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у старых и молодых крыс в условиях системного действия в организме животных ингибитора NO-синтазы L-NAME проводилось путем введения в левую внутреннюю яремную вену водного раствора L-NAME (Acros Organics, США) в дозе 25 мг/кг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

Для определения **зоны риска** проводили введение в левую общую яремную вену 0,5 мл 5% р-ра синьки Эванса (Sigma-Aldrich, США) в конце реперфузии при кратковременной повторной окклюзии левой коронарной артерии.

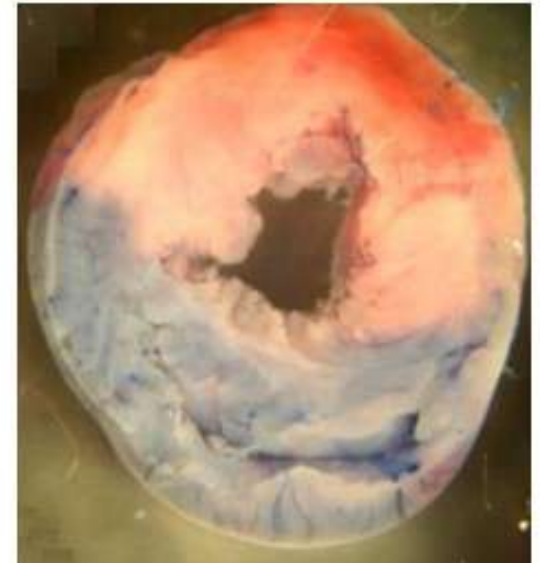
- После окончания введения синьки Эванса сердце извлекали из грудной клетки и отделяли правый желудочек, предсердия и сосудистый пучок.



- ▶ После замораживания при  $t = -25^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин **левый желудочек разрезали на 6 поперечных срезов.**
- ▶ **Срезы взвешивали** на электронных весах, затем их **сканировали** при помощи сканера с обеих сторон.
- ▶ Для каждого среза **определяли отношение средней площади зоны риска к средней площади всего среза** с использованием программы Adobe Photoshop CC 2013.



**Зона риска определялась как не окрашенная в синий цвет.**



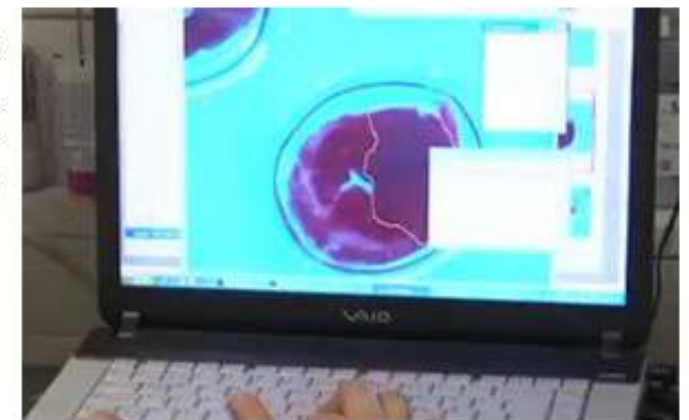
► Для идентификации **зоны некроза** срезы помещали в раствор трифенилтетразолия хлорида (1% в фосфатном буфере, рН 7,4) на 30 мин при  $t=37^{\circ}\text{C}$ .

► Затем фиксировали срезы в 10% р-ре формалина в течение 6 часов, **после чего срезы сканировали повторно для определения соотношения площадей зоны риска и зоны некроза.**

► Размеры зон риска и некроза определяли с использованием программы Adobe Photoshop CS 2013.

► Жизнеспособный миокард окрашивался в **кирпично-красный цвет**, некротизированная ткань была **белесой**.

► Данные, полученные в проведенных исследованиях, анализировались с использованием статистических программ Statistica 10.0 (TIBCO Software Inc., США) и GraphPad Prism 9.3.1 (GraphPad Software, США).





▶ Для оценки **нормальности распределения** анализируемых показателей применялся критерий Колмогорова-Смирнова.

▶ **Статистическую значимость различий** полученных данных оценивали:

в случае их параметрического распределения — с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием тестов множественных сравнений Данна и Бонферрони. Результаты представлялись в виде: среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ).

в случае их непараметрического распределения использовали критерий Крускала-Уоллиса и тест множественных сравнений Данна. Результаты представлялись в виде: медиана и интерквартильный размах (25-й; 75-й процентиля).

▶ Уровень  $p < 0,05$  рассматривался как статистически значимый.

# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- При изучении кардиопротекторной эффективности ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных ингибитора NOS L-NAME в дозе 25 мг/кг, который вводился сразу после острой ишемии миокарда, установлено, что показатель выживаемости в группе Контроль<sub>молодые</sub> составил 85,7%, в группе Контроль<sub>старые</sub> – 54,5%, в группе L-NAME + Контроль<sub>молодые</sub> – 70,6%, в группе L-NAME + Контроль<sub>молодые</sub> – 46,2%, в группе ПостЛ<sub>молодые</sub> – 85,7%, в группе ПостЛ<sub>старые</sub> – 70,6 %, в группе L-NAME + ПостЛ<sub>молодые</sub> – 80,0% и в группе L-NAME + ПостЛ<sub>старые</sub> – 63,2%.
- Общий показатель выживаемости в исследуемых группах составил 66,7% (48 крыс из 144 погибло во время ишемии-реперфузии миокарда).
- В итоге из каждой группы животных для последующего анализа данных было отобрано по 12 крыс.

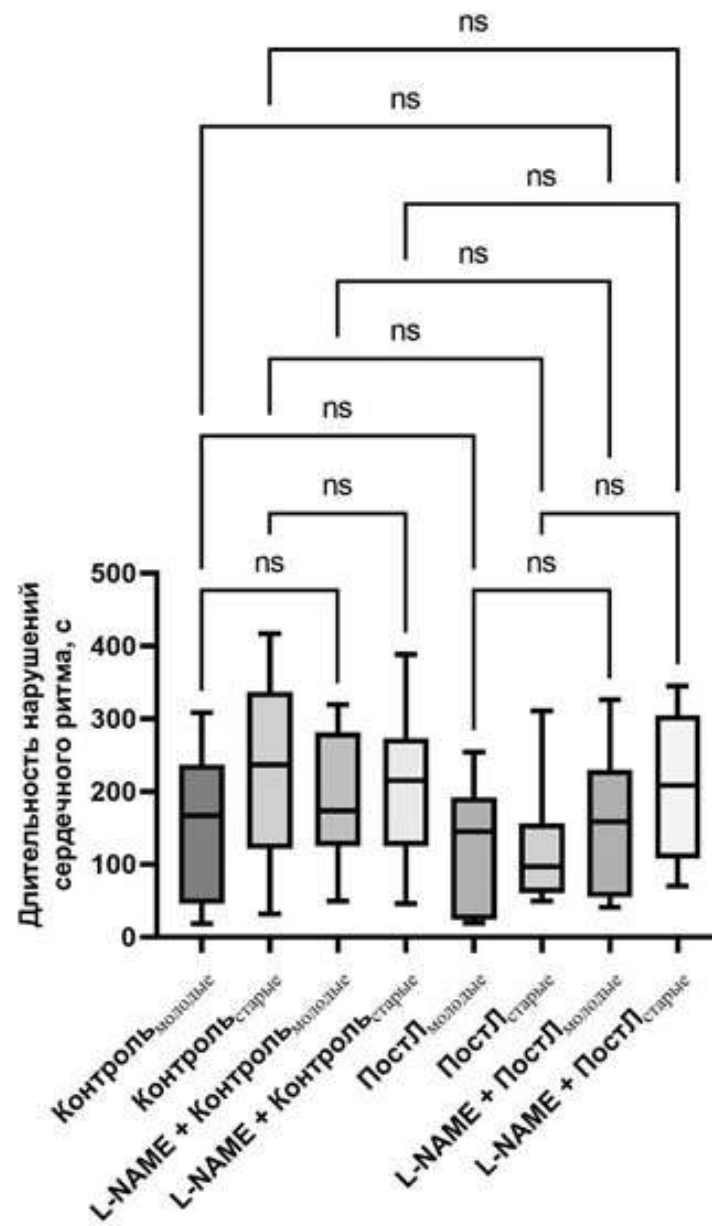
## Изменение показателей гемодинамики во время ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс с ПостЛ и без в условиях системного действия в организме животных L-NAME (25 мг/кг)

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 L-NAME (25 мг/кг)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – различия статистически значимы по сравнению с исходными значениями

Показатели гемодинамики		Молодые крысы				Старые крысы			
		Контроль (n = 12)	L-NAME+ Контроль (n = 12)	ПостЛ (n = 12)	L-NAME+ ПостЛ (n = 12)	Контроль (n = 12)	L-NAME+ Контроль (n = 12)	ПостЛ (n = 12)	L-NAME+ ПостЛ (n = 12)
До начала острой ишемии миокарда	АД <sub>ср</sub>	81 ± 5	84 ± 6	82 ± 3	84 ± 5	88 ± 5	91 ± 6	87 ± 5	89 ± 5
	ЧСС	415 ± 16	412 ± 18	410 ± 15	422 ± 21	448 ± 17	437 ± 27	439 ± 18	430 ± 27
Начало острой ишемии миокарда	АД <sub>ср</sub>	68 ± 4*	68 ± 5*	69 ± 4*	68 ± 5*	70 ± 5*	74 ± 6*	71 ± 4*	70 ± 6*
	ЧСС	430 ± 14	428 ± 23	434 ± 16	439 ± 29	408 ± 24	448 ± 24	404 ± 17	437 ± 31
Начало реперфузии	АД <sub>ср</sub>	75 ± 5	80 ± 5	76 ± 4	78 ± 5	73 ± 4*	85 ± 4	74 ± 5*	84 ± 6
	ЧСС	433 ± 23	398 ± 25	420 ± 23	402 ± 22	407 ± 31	405 ± 24	399 ± 35	392 ± 25
30 мин реперфузии	АД <sub>ср</sub>	77 ± 4	85 ± 6	75 ± 4	86 ± 5	76 ± 5	87 ± 6	77 ± 5	87 ± 5
	ЧСС	439 ± 19	381 ± 22	424 ± 21	391 ± 24	404 ± 24	390 ± 31	403 ± 29	379 ± 33
60 мин реперфузии	АД <sub>ср</sub>	76 ± 5	88 ± 5	78 ± 5	87 ± 4	78 ± 6	89 ± 6	78 ± 4	90 ± 6
	ЧСС	432 ± 16	385 ± 27	415 ± 21	388 ± 30	398 ± 23	392 ± 32	406 ± 21	385 ± 28
90 мин реперфузии	АД <sub>ср</sub>	78 ± 4	89 ± 6	78 ± 4	86 ± 6	78 ± 5	92 ± 5	80 ± 4	90 ± 5
	ЧСС	420 ± 16	390 ± 22	417 ± 18	393 ± 25	393 ± 25	388 ± 36	416 ± 24	380 ± 25
120 мин реперфузии	АД <sub>ср</sub>	80 ± 5	91 ± 5	80 ± 3	88 ± 6	79 ± 5	94 ± 6	81 ± 5	92 ± 6
	ЧСС	413 ± 17	381 ± 25	420 ± 17	398 ± 27	387 ± 25	402 ± 27	421 ± 21	394 ± 32

- При изучении **длительности нарушений сердечного ритма** в исследуемых группах молодых и старых крыс, вызванных ишемией-реперфузией миокарда при ПостЛ в условиях системного действия в организме животных L-NAME (25 мг/кг), были получены следующие результаты продолжительности аритмий в исследуемых группах: Контроль<sub>молодые</sub> составила 167 (49; 233) с, Контроль<sub>старые</sub> – 237 (128; 331) с, L-NAME + Контроль<sub>молодые</sub> – 173 (131; 214) с, L-NAME + Контроль<sub>старые</sub> – 215 (131; 271) с, ПостЛ<sub>молодые</sub> – 145 (27; 192) с, ПостЛ<sub>старые</sub> – 97 (66; 154) с, в группе L-NAME + ПостЛ<sub>молодые</sub> – 158 (56; 221) с и в группе L-NAME + ПостЛ<sub>старые</sub> – 208 (115; 303) с.



ns – различия не достоверны

**Рисунок.** – Длительность нарушений сердечного ритма при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс с ПостЛ и без в условиях системного действия в организме животных L-NAME (25 мг/кг)

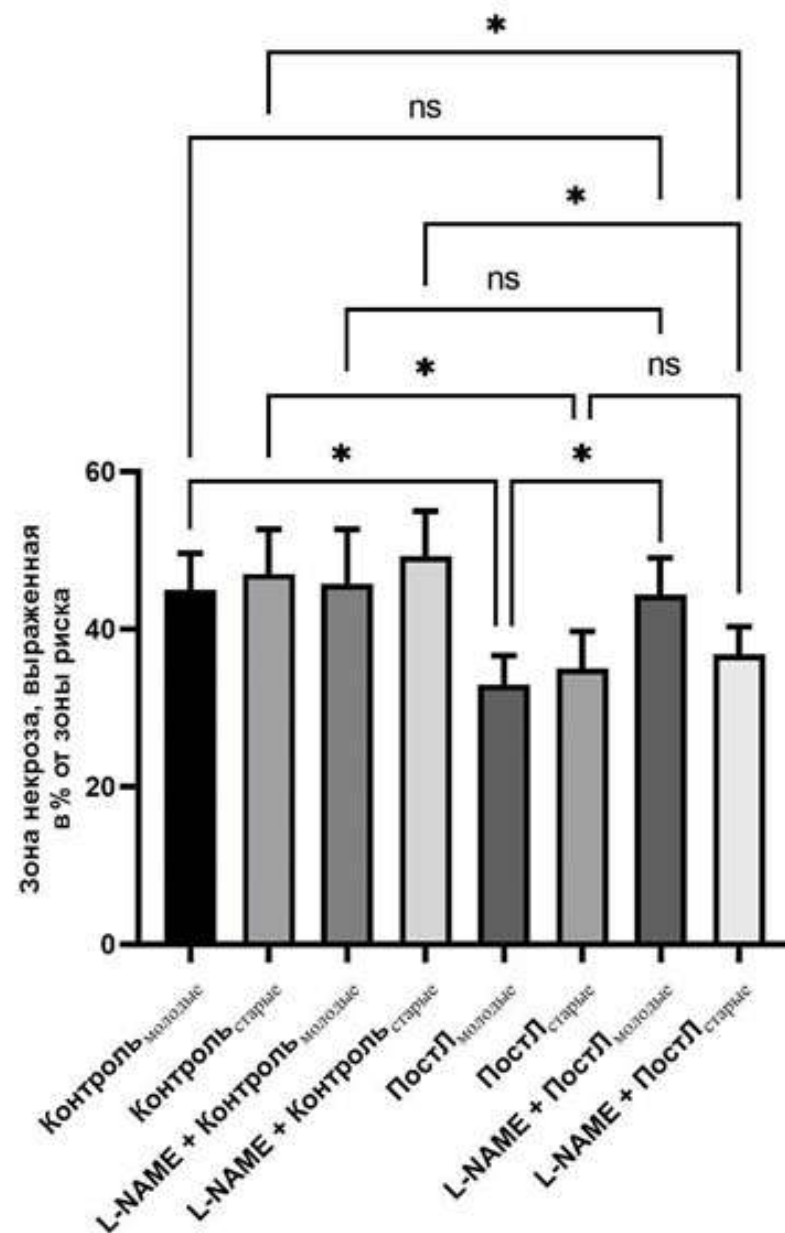
При изучении инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях действия в организме L-NAME (25 мг/кг) статистически значимых различий между анализируемыми группами по размеру **зоны риска** в миокарде левого желудочка не выявлено.

Так, зона ишемии в группе Контроль<sub>молодые</sub> составила  $54 \pm 3 \%$ , Контроль<sub>старые</sub> –  $55 \pm 3 \%$ , L-NAME + Контроль<sub>молодые</sub> –  $50 \pm 5 \%$ , L-NAME + Контроль<sub>старые</sub> –  $55 \pm 6 \%$ , ПостЛ<sub>молодые</sub> –  $52 \pm 4 \%$ , ПостЛ<sub>старые</sub> –  $53 \pm 3 \%$ , L-NAME + ПостЛ<sub>молодые</sub> –  $54 \pm 4 \%$  и L-NAME + ПостЛ<sub>старые</sub> –  $55 \pm 5 \%$ . Таким образом, во всех анализируемых группах крыс размеры ЗР в миокарде левого желудочка были сопоставимы.

Установлено, что размер **зоны некроза** (ЗН) в миокарде левого желудочка у животных в группе Контроль<sub>молодые</sub> составил  $45 \pm 4 \%$ , а в группе Контроль<sub>старые</sub> –  $47 \pm 5 \%$ .

В условиях системного действия в организме L-NAME в группах контроля формировались следующие размеры ЗН: в группе L-NAME + Контроль<sub>молодые</sub> –  $46 \pm 6 \%$  и в группе L-NAME + Контроль<sub>старые</sub> –  $49 \pm 5 \%$ . После внутривенного введения животным L-лактата (10 мг/кг), которое осуществлялось через 25 минут после начала реперфузии, у крыс при ишемии и реперфузии миокарда в левом желудочке формировались следующие размеры ЗН: в группе ПостЛ<sub>молодые</sub> –  $33 \pm 3 \%$  ( $p < 0,01$  по сравнению с группами Контроль<sub>молодые</sub> и L-NAME + Контроль<sub>молодые</sub>), а в группе ПостЛ<sub>старые</sub> –  $35 \pm 4 \%$  ( $p < 0,01$  по сравнению с группами Контроль<sub>старые</sub> и L-NAME + Контроль<sub>старые</sub>).

Размер ЗН в миокарде левого желудочка в группах молодых и старых животных, которым выполнялось внутривенное введение ингибитора NOS L-NAME в дозе 25 мг/кг сразу после острой ишемии миокарда, а затем через 25 минут от начала реперфузии внутривенно вводился L-лактат в дозе 10 мг/кг, был следующим: в группе L-NAME + ПостЛ<sub>молодые</sub> –  $44 \pm 4 \%$ , а в группе L-NAME + ПостЛ<sub>старые</sub> –  $37 \pm 3 \%$  ( $p < 0,01$  по сравнению с группами Контроль<sub>старые</sub> и L-NAME + Контроль<sub>старые</sub>).



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

**Рисунок.** – Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс с ПостЛ и без в условиях системного действия в организме животных L-NAME (25 мг/кг)



**В условиях системного действия в организме молодых животных ингибитора NO-синтазы L-NAME (25 мг/кг), введение которого в кровотоки осуществлялось сразу после острой ишемии миокарда и за 25 минут до выполнения ПостЛ, ослабляется инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ (10 мг/кг), так как в левом желудочке сердца имела место более обширная (на 33,3 %,  $p < 0,01$ ,  $n = 12$ ) ЗН по сравнению с группой ПостЛ<sub>молодые</sub>. У старых крыс после воспроизведения ПостЛ (10 мг/кг) в условиях угнетения активности NO-синтазы L-NAME (25 мг/кг) при ишемии-реперфузии миокарда инфаркт-лимитирующий эффект L-лактата сохранялся.**

**Следовательно, результаты исследования дают основания полагать, что активность NO-синтазы и уровень NO имеют значимость в механизмах реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ у молодых, но не у старых крыс**

# ВЫВОДЫ

**Активность NO-синтазы и уровень NO имеют значимость в механизмах реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ у молодых (n = 12), но не у старых (n = 12) крыс. ПостЛ у старых крыс в условиях системного действия в организме животных ингибитора NO-синтазы L-NAME (n = 12) приводит к снижению размеров ЗН в миокарде левого желудочка на 21,3% (p < 0,01) в сравнении с контрольной группой старых крыс. У молодых крыс после внутривенного введения L-NAME (n = 12) ПостЛ сопровождалось формированием в левом желудочке сопоставимых по размеру с группой контроль зон некроза.**



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

