ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL STUDY ARTICLE

DOI: https://doi.org/10.17816/MAJ635918 EDN: VNKBSJ

ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИЧЕСКИХ БАКТЕРИЙ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА РАЗМЕР ИНФАРКТА МИОКАРДА У КРЫС С СИСТЕМНЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ

Ю.Ю. Борщев[1, 2], С.М. Минасян[1, 3], И.Ю. Буровенко[1], Е.С. Процак[1], В.Ю. Борщев[3], О.В. Борщева[1], М.М. Галагудза[1, 3, 4]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;
[4] Институт аналитического приборостроения РАН, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., Буровенко И.Ю., Процак Е.С., Борщев В.Ю., Борщева О.В., Галагудза М.М. Влияние пробиотических бактерий и фармакологических противовоспалительных воздействий на размер инфаркта миокарда у крыс с системным воспалением // Медицинский академический журнал. 2025. Т. 25. № 1. С. 42–53. DOI: 10.17816/MAJ635918 EDN: VNKBSJ

Рукопись получена: 13.09.2024 Рукопись одобрена: 09.10.2024 Опубликована online: 24.03.2025

Обоснование. В последние годы показано, что определенные пробиотики обладают кардиопротективным действием в условиях коморбидности и системного воспаления. Механизмы пробиотик-опосредованной кардиопротекции практически не изучены. Существует предположение, что инфаркт-лимитирующее действие пробиотиков опосредовано их противовоспалительным эффектом.

Цель — изучить выраженность кардиопротективного эффекта смеси пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) у крыс с синдромом системного воспалительного ответа в сравнении с применением блокаторов рецепторов интерлейкина-1, AT1-рецепторов ангиотензина II, М-холинорецепторов, а также ингибитора связывания фактора некроза опухоли альфа с его рецепторами.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на самцах крыс стока Wistar на модели синдрома системного воспалительного ответа. Крысам соответствующих групп после химической индукции системного воспалительного ответа в течение 8 дней внутрижелудочно вводили пробиотические штаммы, лозартан и гиосцина бутилбромид; подкожно — этанерцепт и анакинру. Оценку устойчивости миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению проводили на модели глобальной ишемии-реперфузии изолированного сердца на модернизированной установке по Лангендорфу путем планиметрической оценки размера зоны некроза. Концентрацию цитокинов в плазме крови оценивали иммуноферментным методом.

Результаты. Размер зоны некроза миокарда у крыс в группе системного воспалительного ответа с моделированием синдрома системного воспалительного ответа был значимо выше, чем в контрольной группе — 45 [38; 48]% и 30 [26; 31]% (p <0,05). В группах с введением пробиотических штаммов, анакинры и лозартана размер зоны некроза составил 32 [28; 35]%, 26 [24; 35]% и 30 [25; 36]%, что меньше, чем в группе системного воспалительного ответа (p <0,05). В группах с введением этанерцепта и гиосцина бутилбромида размер зоны некроза составил 35 [26; 36]% и 42 [32; 46]%, существенно не отличаясь от группы системного воспалительного ответа (p >0,05). Гемодинамические показатели изолированного сердца не отличались между группами. В группе системного воспалительного ответа концентрация провоспалительных цитокинов и трансформирующего фактора роста бета в плазме крови была значимо выше, чем в контроле. При этом в группах с введением пробиотических штаммов, анакинры, лозартана и гиосцина бутилбромида было отмечено значимое уменьшение уровней некоторых цитокинов, подтверждающее наличие противовоспалительного эффекта.

Выводы. Введение пробиотиков крысам с синдромом системного воспалительного ответа вызвало уменьшение размера зоны некроза. При этом блокада связывания фактора некроза опухоли альфа с рецепторами и блокада М-холинорецепторов не сопровождались уменьшением размера зоны некроза на данной модели. Аналогичным группе с введением пробиотических штаммов кардиопротективным и противовоспалительным действием обладала фармакологическая блокада рецепторов интерлейкина 1 и AT1-рецепторов ангиотензина II, что свидетельствует об однонаправленности эффекта протестированных воздействий.

Ключевые слова: миокард; ишемия-реперфузия; кардиопротекция; синдром системного воспалительного ответа; цитокины; пробиотики.

Список сокращений

ИРП — ишемическое-реперфузионное повреждение; ССВО — синдром системного воспалительного ответа; РЗН — размер зоны некроза; ИЛ — интерлейкин; ФНО — фактор некроза опухоли; ПРК — пробиотики; АНА — анакинра; ЛОЗ — лозартан; ЭТА — этанерцепт; ГСБ — гиосцина бутилбромид; ТФР — трансформирующий фактор роста.

THE EFFECT OF PROBIOTIC BACTERIA AND PHARMACOLOGICAL ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS ON THE SIZE OF MYOCARDIAL INFARCTION IN RATS WITH SYSTEMIC INFLAMMATION

Yurii Yu. Borshchev[1,2], Sarkis M. Minasyan[1,3], Inessa Yu. Burovenko[1], Egor S. Protsak[1], Victor Yu. Borshchev[3], Olga V. Borshcheva[1], Michael M. Galagudza[1,3,4]

[1] Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;
[2] N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;
[3] Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[4] Institute for Analytical Instrumentation, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

For citation: Borshchev YuYu, Minasyan SM, Burovenko IYu, Protsak ES, Borshchev VYu, Borshcheva OV, Galagudza MM. The effect of probiotic bacteria and pharmacological anti-inflammatory effects on the size of myocardial infarction in rats with systemic inflammation. *Medical Academic Journal.* 2025;25(1):42–53. DOI: 10.17816/MAJ635918 EDN: VNKBSJ

Submitted: 13.09.2024 Accepted: 09.10.2024 Published online: 24.03.2025

BACKGROUND: In recent years, it has been shown that certain probiotics have a cardioprotective effect in conditions of comorbidity and systemic inflammation. The mechanisms of probiotic-mediated cardioprotection have not been studied in practice. There is an assumption that the heart attack-limiting effect of probiotics is mediated by their anti-inflammatory effect.

AIM: To study the severity of the cardioprotective effect of a mixture of probiotic strains of *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) in rats with systemic inflammatory response syndrome in comparison with the use of IL-1 receptor blockers, AT1 angiotensin II receptors, M-cholinergic receptors, as well as an inhibitor of tumor necrosis factor alfa binding to its receptors.

METHODS: The experiments were performed on male Wistar stock rats on a model of systemic inflammatory response syndrome. The rats of the corresponding groups, after chemical induction of a systemic inflammatory response, were intragastrically injected with probiotic strains, losartan and hyoscine butyl bromide; subcutaneously — etanercept and anakinra for 8 days. The assessment of myocardial resistance to ischemic-reperfusion injury was carried out on the model of global ischemia-reperfusion of an isolated heart at an upgraded Langendorff facility, by planimetric estimation of the size of the necrosis zone. The concentration of cytokines in blood plasma was assessed by enzyme immunoassay.

RESULTS: The size of the myocardial necrosis zone in the systemic inflammatory response group, rats with systemic inflammatory response syndrome, was significantly higher than in the control group — 45% (38; 48)% and 30% (26; 31)% ($p < 0.05$). In the groups of probiotic strains, anakinra and losartan, the size of the necrosis zone was 32% (28; 35)%, 26% (24; 35)% and 30% (25; 36)%, which is less than in the systemic inflammatory response group ($p < 0.05$). In the etanercept and hyoscine butyl bromide groups, the size of the necrosis zone was 35% (26; 36)% and 42% (32; 46)%, not significantly different from the SIR group ($p > 0.05$). Hemodynamic parameters of the isolated heart did not differ between the groups. In the systemic inflammatory response group, the concentration of proinflammatory cytokines and transforming growth factor beta in blood plasma was significantly higher than in the control group. At the same time, in the groups of probiotic strains, anakinra, losartan and hyoscine butyl bromide, a significant decrease in the levels of certain cytokines was noted, confirming the presence of an anti-inflammatory effect.

CONCLUSION: The introduction of probiotics to rats with systemic inflammatory response syndrome caused a decrease in the size of the necrosis zone. At the same time, the blockade of tumor necrosis factor alfa binding to receptors and the blockade of M-cholinergic receptors were not accompanied by a decrease in size of the necrosis zone in this model. Pharmacological blockade of the IL-1 and AT1 angiotensin II receptors had a cardioprotective and anti-inflammatory effect similar to the probiotic strains group, which indicates the unidirectional effect of the tested effects.

Keywords: myocardium; ischemia-reperfusion; cardioprotection; systemic inflammatory response syndrome; cytokines; probiotics.

Обоснование

Ишемическая болезнь сердца — ведущая причина инвалидизации и смертности в мире. Несмотря на активное внедрение профилактических программ, распространенность ишемической болезни сердца непрерывно увеличивается в течение последних 30 лет в большинстве стран мира [1]. Наиболее опасная клиническая форма ишемической болезни сердца — острый коронарный синдром — по-прежнему характеризуется высоким уровнем летальности, который не имеет тенденции к снижению, по крайней мере, при остром коронарном синдроме без подъема сегмента *ST* [2]. Более того, острый коронарный синдром — важнейший фактор, способствующий формированию хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца. Основная детерминанта прогноза у перенесших острый коронарный синдром пациентов — размер инфаркта миокарда [3]. Среди большого числа кардиопротективных воздействий, уменьшающих размер инфаркта в экспериментальных исследованиях, в клинической практике в настоящее время доказан только эффект ранней реваскуляризации миокарда. К причинам «трансляционного кризиса» в области кардиопротекции эксперты относят видовые особенности миокарда человека,

наличие коморбидности и полипрагмазии, а также влияние возраста, нивелирующее инфаркт-лимитирующий эффект многих фармакологических воздействий [4]. Таким образом, вопрос поиска новых неинвазивных, безопасных и эффективных в клинических условиях способов уменьшения ишемического-реперфузионного повреждения (ИРП) миокарда сохраняет свою актуальность. В последние годы в научной литературе появились сообщения о воздействии на ИРП миокарда посредством модуляции состава кишечной микробиоты, в том числе путем применения антибиотиков, пробиотиков, трансплантации кишечной микрофлоры и модификации состава диеты [5]. В исследованиях нашего коллектива было показано, что введение крысам с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) приводит к уменьшению отклонений иммунологических показателей, а также сопровождается уменьшением размера инфаркта как на модели глобальной ишемии-реперфузии изолированного сердца, так и на модели коронароокклюзионного инфаркта *in vivo* [6]. Важно отметить, что кардиопротективный эффект пробиотической терапии имеет место только при использовании живых бактерий и утрачивается при назначении животным метабиотической формы штамма *Lactobacillus delbrueckii D5* [7]. Молекулярные механизмы пробиотической кардиопротекции практически не изучены. Ряд предварительных исследований свидетельствует, что повышение устойчивости миокарда к ИРП после изменения состава кишечной микробиоты может быть опосредовано увеличением продукции короткоцепочечных жирных кислот с воздействием на рецептор свободных жирных кислот 3 (FFAR3), а также стимуляцией G-белок-связанного мембранного рецептора желчных кислот (TGR5) и уменьшением продукции лептина [8, 9]. С другой стороны, логично предположить, что уменьшение размера зоны некроза (РЗН) у животных с ССВО под действием пробиотиков, отмеченное в наших экспериментах, может быть связано с уменьшением проявлений системного воспаления. Это предположение базируется на имеющихся экспериментальных данных о том, что РЗН при ССВО значимо выше, чем у контрольных животных [10]. При этом хорошо известно, что определенные направленные изменения состава кишечной микробиоты приводят к нормализации повышенной проницаемости кишечного эпителиального барьера и следовательно, к уменьшению выраженности бактериальной транслокации, либо к стимуляции противовоспалительных механизмов в виде активации Т-регуляторов [11]. Для проверки гипотезы о возможном участии про- и противовоспалительных сигнальных каскадов в реализации кардиопротективного эффекта пробиотического прекондиционирования на первом этапе требуется получить данные о наличии собственного эффекта используемых «фармакологических инструментов» на размер инфаркта и проявления системного воспаления. Для решения этой задачи в настоящей работе на животных с ССВО был изучен эффект четырех фармакологических воздействий, направленных на блокаду разных молекулярных путей индукции и поддержания воспаления.

Цель — изучить выраженность кардиопротективного эффекта смеси пробиотических штаммов *L. acidophilus* (LA-5) и *B. animalis* subsp. *lactis* (BB-12) у крыс с синдромом системного воспалительного ответа в сравнении с применением блокаторов рецепторов интерлейкина 1 (ИЛ-1), АТ1-рецепторов ангиотензина II, М-холинорецепторов, а также ингибитора связывания фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) с его рецепторами.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на самцах крыс стока Wistar улучшенного конвенционального статуса массой 320±20 г в соответствии с директивой Европейского Совета по соблюдению этических принципов в работе с лабораторными животными. Протокол-заявка на использование животных был рассмотрен и утвержден Комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (П323_9_V2 от 06.09.2023). Моделирование ССВО подробно описано ранее [12]. Животных случайным образом распределяли в одну из семи групп (n=9 в каждой группе): 1) контрольная группа — крысы получали стандартный корм и питьевую воду *ad libitum*; 2) группа СВО (системный воспалительный ответ) — животным с первичным висцеральным ожирением, индуцированным диетой с повышенным содержанием жиров и углеводов, под комбинированным наркозом (тилетамин 20 мг/кг внутримышечно, изофлуран 1,5%) однократно ректально вводили 1 мл смеси 3% раствора уксусной кислоты и 3% этанола для индукции острого колита. Начиная с этого дня, этим животным внутрижелудочно вводили смесь антимикробных препаратов (амоксициллин, метронидазол и кларитромицин) в 1 мл 9% раствора натрия хлорида в суточной дозе по 30 мг/кг каждого препарата на крысу в течение 3 дней и 1 мл 9% раствора натрия хлорида в течение 5 дней; 3) группа ПРК

(пробиотики) — крысам, прошедшим процедуры, описанные для предыдущей группы, дополнительно внутрижелудочно ежедневно вводили 1 мл раствора смеси пробиотических штаммов LA-5 и BB-12 в дозе 10^8 КОЕ на одно животное в течение 8 последних дней эксперимента; 4) группа АНА (анакинра) — в последние 8 дней эксперимента вместо смеси пробиотиков подкожно вводили по 6 мг/(кг×сут) антагониста рецепторов ИЛ-1 — анакинры — на одно животное в 0,2 мл растворителя; 5) группа ЛОЗ (лозартан) — в последние 8 дней эксперимента животным перорально в 1 мл 9% раствора натрия хлорида вводили по 1,0 мг/(кг×сут) АТ1-блокатора рецепторов ангиотензина II — лозартана; 6) группа ЭТА (этанерцепт) — в последние 8 дней эксперимента животным подкожно вводили по 0,2 мг/(кг×сут) этанерцепта в 0,2 мл растворителя; 7) группа ГСБ (гиосцина бутилбромид) — в последние 8 дней эксперимента животным перорально в 1 мл 9% раствора натрия хлорида вводили по 1,0 мг/(кг×сут) блокатора М-холинорецепторов гиосцина бутилбромида. Дозировки и режимы введения АНА, ЛОЗ, ЭТА и ГСБ были подобраны на основе данных о применении в ветеринарии и научной литературы [13–16].

За день до завершения эксперимента у крыс под краткосрочным изофлурановым наркозом брали цельную кровь (1,5 мл) из большой подкожной вены для гематологического и иммунологического анализа. Количество лейкоцитов в периферической крови определяли на автоматическом ветеринарном гематологическом 3-дифференциальном анализаторе (URIT-3000 Vet Plus, URIT Medical Electronic, Китай). Уровень ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β) в плазме крови оценивали иммуноферментным методом (MR-96A, Mindray, Китай).

Глобальную ишемию-реперфузию изолированного сердца моделировали на модернизированной установке по Лангендорфу. Данная модель была выбрана в качестве первичной по отношению к модели окклюзии левой коронарной артерии для оценки влияния тестируемых препаратов непосредственно на миокард без учета системных нейрогуморальных воздействий при моделировании ишемии-реперфузии. Для этого животных наркотизировали изофлураном, фиксировали на операционном столе и выполняли широкий двухсторонний чрездиафрагмальный разрез с обеспечением доступа к сердцу. Сердце удаляли и обеспечивали его ретроградную перфузию через аорту буфером Кребса–Хенселейта с высотой гидростатического столба 80 мм рт. ст. при температуре 37°C. Непосредственно после начала перфузии в левый желудочек через митральный клапан помещали полиэтиленовый баллон, соединенный гибкой канюлей с датчиком давления и программно-аппаратным комплексом для регистрации гемодинамики (PhysExp Gold, Кардиопротект, Россия). Продолжительность глобальной ишемии составляла 30 мин, реперфузии — 90 мин. Через 15 мин стабилизации в исходном состоянии, а также на 15, 30, 45, 60, 75 и 90-й минутах реперфузии регистрировали следующие параметры: систолическое давление в левом желудочке (мм рт. ст.), частоту сердечных сокращений (в минуту), коронарный поток (мл/мин). После завершения реперфузии сердце разрезали на 5 поперечных срезов толщиной 2 мм, которые инкубировали при 37°C в 1% растворе трифенилтетразолия хлорида (ТТХ) в течение 15 мин. После этого срезы фотографировали цифровой камерой, сопряженной со стереомикроскопом, а изображения кодировали. Исследователь, не знающий порядка кодирования изображений, проводил планиметрическую оценку РЗН с использованием программы ImageJ. РЗН выражали в виде усредненного по пяти срезам процента площади ТТХ-негативных зон.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программного пакета Statistica 12.0. Для статистического анализа дискретных значений использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса для обнаружения статистически значимых различий, с последующим апостериорным сравнением по *U*-критерию Манна–Уитни. В таблицах приведены значения медианы (*Me*), а также нижнего и верхнего квартилей [Q_1; Q_3]. Гемодинамические показатели в динамике представлены в виде «среднее ± стандартное отклонение». Статистически значимыми считали различия при $p < 0{,}05$.

Результаты

В группе СВО количество лейкоцитов было значимо выше, чем в контроле — 5,3 [5,2; 6,3]×10^9/л и 3,2 [2,9; 3,4]×10^9/л соответственно, $p < 0{,}05$. В группе ПРК количество лейкоцитов было значимо меньше, чем в группе СВО — 3,7 [3,2; 4,3]×10^9/л, $p < 0{,}05$. В группах АНА, ЭТА, ЛОЗ и ГСБ количество лейкоцитов не отличалось от такового в группе СВО — 4,0 [3,6; 4,4]×10^9/л , 4,9 [4,0; 7,2]×10^9/л, 5,3 [3,7; 6,4]×10^9/л и 5,3 [4,1; 5,4]×10^9/л соответственно, $p > 0{,}05$. В табл. 1 показаны результаты оценки уровня маркеров воспаления в плазме крови. Отмечено значимое увеличение концентрации ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ТФР-β в крови животных в группе СВО на 64, 41, 43

Таблица 1 / Table 1

Результаты оценки уровней цитокинов в плазме крови, *Me* [Q_1; Q_3]
The results of the assessment of cytokine levels in blood plasma, *Me* [Q_1; Q_3]

Аналит	Контрольная группа	Группа СВО	Группа ПРК	Группа АНА	Группа ЛОЗ	Группа ЭТА	Группа ГСБ
Фактор некроза опухоли альфа, пг/мл	1,1 [1,0; 1,4]	1,8 [1,5; 3,0]*	1,2 [0,5; 1,5]	1,0 [0,5; 1,4]#	0,9 [0,5; 1,5]	1,7 [0,4; 4,0]	2,1 [1,7; 5,0]
Интерлейкин 1 бета, пг/мл	85 [70; 90]	120 [113; 150]*	80 [62; 95]#	79 [65; 120]	80 [59; 98]#	94 [78; 145]	91 [82; 110]
Интерлейкин 6, пг/мл	5,6 [4,7; 6,0]	8,0 [7,9; 9,0]*	5,9 [5,6; 6,3]#	4,2 [3,0; 4,4]#	6,0 [4,1; 6,4]#	7,1 [6,0; 9,9]	5,0 [3,9; 5,9]#
Трансформирующий фактор роста бета, пг/мл	26 [21; 30]	39 [39; 43]*	30 [25; 41]	31 [19; 34]#	37 [25; 37]	35 [22; 40]	43 [27; 41]

Примечание. *p <0,05 по отношению к контрольной группе; #p <0,05 по отношению к группе СВО (синдром системного воспалительного ответа — ССВО); ПРК — ССВО и смесь LA-5 и BB-12; АНА — ССВО и анакинра; ЛОЗ — ССВО и лозартан; ЭТА — ССВО и этернацепт; ГСБ — ССВО и гиосцин бутилбромид.
Note. *p < 0.05 in relation to the control group; #p < 0.05 in relation to the CBO group (systemic inflammatory response syndrome, CCBO); ПРК, CCBO and a mixture of LA-5 and BB-12; АНА, CCBO and anakinra; ЛОЗ, CCBO and losartan; ЭТА, CCBO and eternacept; ГСБ, CCBO and hyoscine butyl bromide.

и 50% соответственно по отношению к контролю (на 217%, p <0,05). Введение животным пробиотиков сопровождалось значимым уменьшением уровня ИЛ-1β на 50% и ИЛ-6 на 36% по сравнению с группой СВО. В группе АНА уровень ФНО-α, ИЛ-6 и ТФР-β стал ниже на 80, 90 и 26% соответственно (p <0,05) по отношению к СВО. Концентрация ИЛ-1β и ИЛ-6 в группе ЛОЗ в сравнении с СВО было меньше на 50 и 33% (p <0,05); ИЛ-6 в группе ГСБ — меньше на 60%, чем в группе СВО (p <0,05). В группе ЭТА статистически значимых изменений по отношению к контролю и СВО не отмечено, в связи с большим разбросом данных в выборке.

Гемодинамические показатели изолированного сердца не отличались между группами (табл. 2).

РЗН миокарда в группе с моделированием СВО был значимо выше, чем в контрольной

Таблица 2 / Table 2

Гемодинамические показатели на модели изолированного сердца
Hemodynamic parameters on an isolated heart model

Параметры	Контрольная группа	Группа СВО	Группа ПРК	Группа АНА	Группа ЛОЗ	Группа ЭТА	Группа ГСБ
Исходно							
СДЛЖ ЧСС КП	122±21 240±32 15±2	115±41 227±28 14±3	141±45 232±31 12±3	124±24 233±42 14±4	140±27 204±10 13±2	136±24 227±28 14±5	151±15 221±45 12±4
Реперфузия							
15 мин СДЛЖ ЧСС КП	 232±60 364±19 9±3	 223±66 329±62 10±5	 219±75 371±57 10±3	 165±59 318±60 11±3	 147±80 353±25 12±3	 146±73 345±62 11±3	 182±29 318±16 11±1
30 мин СДЛЖ ЧСС КП	 124±78 364±19 9±3	 200±57 329±15 10±4	 202±71 305±32 10±3	 160±60 372±23 10±2	 133±75 317±45 10±2	 125±67 275±44 11±2	 181±37 299±36 10±1
45 мин СДЛЖ ЧСС КП	 130±74 275±51 8±3	 190±55 300±67 9±4	 196±92 249±45 10±2	 158±56 323±71 10±2	 150±73 301±43 10±1	 132±71 270±50 10±2	 195±33 268±33 10±1

Окончание таблицы 2 / End of Table 2

Параметры	Контрольная группа	Группа СВО	Группа ПРК	Группа АНА	Группа ЛОЗ	Группа ЭТА	Группа ГСБ
60 мин							
СДЛЖ	133±69	188±51	191±63	158±56	154±74	134±69	201±38
ЧСС	284±53	287±82	251±68	269±53	266±71	231±18	275±97
КП	8±3	9±5	8±2	10±2	10±1	10±1	10±1
75 мин							
СДЛЖ	134±71	193±52	186±64	157±58	152±70	136±69	201±38
ЧСС	275±85	318±77	245±82	245±69	284±91	238±26	335±67
КП	7±3	7±5	8±2	9±2	9±1	9±2	8±1
90 мин							
СДЛЖ	134±69	192±51	184±62	156±58	149±69	134±67	195±36
ЧСС	281±83	299±81	231±80	239±60	284±71	239±16	234±35
КП	7±3	7±4	8±51	9±2	8±1	8±2	8±1

Примечание. СДЛЖ — систолическое давление в левом желудочке, мм рт. ст.; ЧСС — частота сердечных сокращений в минуту; КП — коронарный поток, мл/мин. Группы: СВО (синдром системного воспалительного ответа — ССВО); ПРК — ССВО и смесь LA-5 и BB-12; АНА — ССВО и анакинра; ЛОЗ — ССВО и лозартан; ЭТА — ССВО и этернацепт; ГСБ — ССВО и гиосцин бутилбромид.
Note. СДЛЖ, systolic pressure in the left ventricle; ЧСС, heart rate; КП, coronary flow. Groups: СВО (systemic inflammatory response syndrome, ССВО); ПРК, ССВО and a mixture of LA-5 and BB-12; АНА, ССВО and anakinra; ЛОЗ, ССВО and losartan; ЭТА, ССВО and eternacept; ГСБ, ССВО and hyoscine butyl bromide.

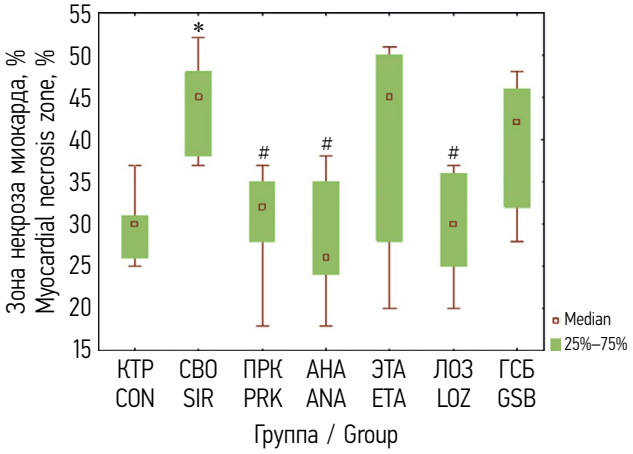

Рис. 1. Размер зоны некроза миокарда по группам. Группы: КТР — контроль; СВО — синдром системного воспалительного ответа (ССВО); ПРК — ССВО и смесь LA-5 и BB-12; АНА — ССВО и анакинра; ЭТА — ССВО и этернацепт; ЛОЗ — ССВО и лозартан; ГСБ — ССВО и гиосцин бутилбромид. *p <0,05 по отношению к контрольной группе; #p <0,05 по отношению к группе СВО.

Fig. 1. The size of the myocardial necrosis zone by group. Groups: CON, Control; SIR, systemic inflammatory response syndrome (SIRS); PRK, SIRS and a mixture of LA-5 and BB-12; ANA, SIRS and anakinra; LOZ, SIRS and losartan; ETA, SIRS and eternacept; GSB, SIRS and hyoscine butyl bromide. *p < 0.05 in relation to the CON group; #p < 0.05 in relation to the SIR group.

группе: 45% [38; 48] и 30% [26; 31], p <0,05. В группах ПРК, АНА и ЛОЗ РЗН составил 32% [28; 35], 26% [24; 35] и 30% [25; 36], что значимо меньше по сравнению с группой СВО, p <0,05. В группах ЭТА и ГСБ РЗН составил 35% [26; 36] и 42% [32; 46], существенно не отличаясь от значения в группе СВО, p >0,05 (рис. 1).

Обсуждение

Проведенные эксперименты подтвердили ранее продемонстрированный нами и другими авторами эффект увеличения размера инфаркта при моделировании ССВО, возникающем при остром химически индуцированном колите и подтвержденном наличием лейкоцитоза и гиперцитокинемии [10]. Эти данные полностью соответствуют общепринятой концепции о кардионегативном влиянии высоких концентраций провоспалительных цитокинов на инотропную функцию миокарда и устойчивость миокарда к ИРП [17]. В частности, хорошо известно, что повышение концентрации в крови ключевых провоспалительных цитокинов — ФНО-α и ИЛ-1β — сопровождается увеличением проницаемости микрососудов миокарда и экспрессии на эндотелии адгезионных молекул, индукцией синтеза провоспалительных медиаторов в макрофагах миокарда, отрицательным инотропным действием на миокард и активацией механизмов апоптоза кардиомиоцитов [18]. В последние годы получены дополнительные убедительные данные о том, что наличие острого воспаления с гиперцитокинемией способствует снижению устойчивости миокарда к ИРП. Так, в работе W. Mami и соавт. [19] на модели декстран сульфат-индуцированного воспалительного заболевания кишечника у мышей было показано,

что выраженность ИРП миокарда при наличии системного воспаления значимо увеличивается.

Второе наблюдение, сделанное в настоящем исследовании, заключается в уменьшении размера инфаркта в группе животных, получавших пробиотическую терапию после моделирования ССВО с целью коррекции его негативного воздействия на миокард. Было показано, что внутрижелудочное введение смеси пробиотических штамммов *L. acidophilus* (LA-5) и *B. animalis* subsp. *lactis* (BB-12) приводит к значимому уменьшению размера инфаркта у животных с ССВО. При этом размер инфаркта не имел значимых отличий от группы контроля. Эти данные подтвердили ранее полученные нами результаты о наличии инфаркт-лимитирующего эффекта пробиотической терапии на фоне ССВО [6, 10]. Механизмы пробиотик-опосредованной кардиопротекции требуют дальнейшего изучения. Результаты немногочисленных исследований показывают, что инфаркт-лимитирующий эффект модуляции кишечного микробиома с помощью пробиотиков может быть связан с уменьшением продукции лептина, изменением профиля продукции желчных кислот и их воздействия на ядерный фарнезоидный рецептор X (FXR) и G-белок-связанный мембранный рецептор желчных кислот 1 (TGR5), а также с усилением продукции короткоцепочечных жирных кислот и их воздействием на рецепторы FFAR3, экспрессирующиеся кардиомиоцитами у животных без признаков системного воспаления [20]. Вместе с тем наиболее логичным объяснением инфаркт-лимитирующего эффекта пробиотической терапии у животных с ССВО может быть уменьшение выраженности гиперцитокинемии, опосредованное влиянием экзогенных бактерий-модуляторов микробиоценоза кишечника, обеспечивающих нормализацию проницаемости кишечного эпителия и уменьшение проявлений системного и локального воспаления. В ряде проведенных исследований было отмечено уменьшение уровня липополисахарида и провоспалительных цитокинов в плазме крови, которое было ассоциировано с инфаркт-лимитирующим действием модуляции микробиоты [21]. Для изучения молекулярных механизмов пробиотической кардиопротекции может быть использован набор фармакологических агентов, которые либо блокируют сигнальные механизмы воспаления, либо напротив, препятствуют реализации противовоспалительных мехнизмов. В первом случае следует ожидать однонаправленного с эффектом пробиотика результата, который может либо суммироваться с основным действием, либо обеспечивать сопоставимый по выраженности эффект без суммирования. Во втором случае при задействованности тестируемого механизма кардиопротекции ожидается отмена инфаркт-лимитирующего эффекта пробиотического штамма, а при отстутствии его участия — сохранение кардиопротективного фенотипа. Однако перед тестированием непосредственного участия того или иного молекулярного эффектора в механизмах пробиотической кардиопротекции необходимо убедиться в отсутствии его самостоятельного влияния на РЗН, поскольку его наличие будет затруднять интерпретацию данных по кардиопротективным механизмам. С этой целью в настоящем исследовании было проанализировано вляние АНА, ЭТА, ЛОЗ и ГСБ на размер инфаркта у крыс с ССВО. При этом было обнаружно, что АНА и ЛОЗ обладают сопоставимым с ПРК инфаркт-лимитирующим действием, а ЭТА и ГСБ не влияют на РЗН.

Инфаркт-лимитирующий эффект антагонистов/блокаторов рецептора ИЛ-1 был ранее неоднократно показан на экспериментальных моделях, в частности, у крыс [22] и мышей [23]. Наша работа, выполненная на модели ишемии-реперфузии миокарда в сочетании с ССВО, подтвердила наличие кардиопротективного потенциала блокатора рецептора ИЛ-1 у крыс. Несколько сложнее интерпретировать результаты использования блокатора ФНО-α — этанерцепта. С одной стороны, хорошо известно, что увеличение экспрессии ФНО-α в миокарде ассоциировано с увеличением РЗН, а применение этанерцепта у собак сопровождается уменьшением частоты возникновения желудочковых тахиаритмий и РЗН [24]. При этом использование антител против ФНО-α обеспечивало у кроликов кардиопротективный эффект, сопоставимый по выраженности с эффектом ишемического прекондиционирования [25]. Сходным образом генетическая делеция ИЛ-6, представляющего собой другой важнейший провоспалительный цитокин, сопровождалась уменьшением РЗН миокарда на модели *in vivo* у мышей [26]. С другой стороны, низкие дозы ФНО-α при добавлении в перфузат изолированного сердца крысы обеспечивают возникновение эффекта фармакологического прекондиционирования, опосредованного генерацией сигнальных концентраций активных форм кислорода [27]. Таким образом, роль ФНО-α как модулятора ИРП миокарда, в том числе при моделировании ССВО, неоднозначна. В зависимости от тканевого и системного уровня этот цитокин может выступать как в роли блокатора кардиопротективного ответа, так и в роли его медиатора. В наших экспериментах применение этанерцепта не привело к уменьшению РЗН и не сопровождалось уменьшением концентрации ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α в плазме крови, что свидетельствует в пользу

предположения об отсутствии сигнальной роли ФНО-α в механизмах кардиопротекции при ССВО. Очевидно, уровень ФНО-α в крови при ССВО намного выше той его концентрации, которая могла бы вызывать кардиопротективный сигналинг.

Стимуляция AT1 рецепторов ангиотензина II при активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы сопровождается такими эффектами, как гипертрофия миокарда, гипертрофия и гиперплазия сосудистых гладких миоцитов, оксидативный стресс за счет активации NADPH-оксидазного комплекса и повышение тонуса симпатической нервной системы, что в совокупности свидетельствует о провоспалительных эффектах ангиотензина II. В литературе описаны кардиопротективные эффекты тканевых ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов AT1 рецепторов ангиотензина II [28]. При этом имеются и единичные сообщения об отсутствии влияния сартанов, в частности ирбесартана, на РЗН [29]. Следует также учитывать, что в более ранних исследованиях была доказана способность самого ангиотензина II вызывать дозозависимое уменьшение размера инфаркта у крыс [30]. В наших экспериментах на модели ССВО лозартан вызвал значимое уменьшение РЗН и однонаправленные с ПРК эффекты в отношении уменьшения концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6.

Холинэргический противовоспалительный путь связан с активацией эфферентного звена вегетативных рефлексов и повышением тонуса парасимпатической нервной системы, в том числе при нейромодуляции [31]. Хотя основное значение в реализации противовоспалительных эффектов парасимпатической нервной системы уделяется никотиновым холинорецепторам, в современной литературе есть также упоминания о роли мускариновых рецепторов. Так, например, активация М3 подтипа рецепторов ацетилхолина сопровождалась возникновением кардиопротективного ответа у крыс [32]. Активация мускариновых рецепторов различных подтипов оказывает ряд позитивных эффектов на сердце при ишемической болезни, включая расширение коронарных артерий, отрицательный хроно- и инотропный эффекты, антифибрилляторный эффект и кардиопротекцию [33]. В настоящем исследовании использование М-холиноблокатора гиосцина бутилбромида сопровождалось уменьшением уровня ИЛ-6, но не приводило к значимому снижению РЗН по сравнению с ССВО. По-видимому, М-холинорецепторные механизмы не играют существенной роли в обеспечении кардиопротекции у животных с моделированием ССВО.

Заключение

Таким образом, нами показано, что использование различных противовоспалительных фармакологических воздействий приводит к неоднозначным эффектам у крыс с моделью ССВО. Блокада связывания ФНО-α с рецептором и блокада М-холинорецепторов не сопровождались уменьшением РЗН. Аналогичным группе ПРК кардиопротективным и противовоспалительным действием обладала фармакологическая блокада рецепторов ИЛ-1 и AT1 рецепторов ангиотензина II, что свидетельствует об однонаправленности эффекта протестированных воздействий. Для изучения механизмов пробиотик-опосредованной кардиопротекции целесообразно использовать блокаторы, не обладающие собственным выраженным эффектом на ИРП миокарда.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-00139), https://rscf.ru/project/23-15-00139 и проводилось с использованием оборудования Центра доклинических исследований Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Протокол-заявка на использование животных был рассмотрен и утвержден Комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (П323_9_V2 от 06.09.2023).

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: *Ю.Ю. Борщев* — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, обзор литературы, анализ полученных данных, написание текста; *С.М. Минасян, Е.С. Процак* — проведение исследований изолированного сердца на модернизированной установке по Лангендорфу; *И.Ю. Буровенко* — анализ полученных данных, написание текста, обзор литературы; *О.В. Борщева* — исследования крови (иммуноферментный анализ, гематология, биохимия); *В.Ю. Борщев* — оценка размеров зоны некроза миокарда; *М.М. Галагудза* — концепция и дизайн исследования, обзор литературы, анализ полученных данных, написание текста.

Additional information

Funding source: The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (Project No. 23-15-00139), https://rscf.ru/project/23-15-00139 and was conducted using the equipment of the Center for Preclinical Research of the Institute of Experimental Medicine of the Almazov National Medical Research Center.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval: The protocol-application for the use of animals was reviewed and approved by the Commission for the Control of the Maintenance and Use of Laboratory Animals of the Almazov National Medical Research Center (PZ23_9_V2 dated 09.06.2023).

Author contribution: All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Personal contribution of each author: *Yu.Yu. Borshchev, M.M. Galagudza:* experimental design, collecting and preparation of samples, data analysis, writing the main part of the text; *S.M. Minasyan, E.S. Protsak, O.V. Borshcheva,* and *V.Yu. Borshchev:* collecting and preparation of samples; *I.Yu. Burovenko:* data analysis, literature review, making final edits.

Список литературы

1. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study // J Am Coll Cardiol. 2020. Vol. 76, N 25. P. 2982–3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
2. Nguyen T.M., Melichova D., Aabel E.W., et al. Mortality in patients with acute coronary syndrome—a prospective 5-year follow-up study // J Clin Med. 2023. Vol. 12, N 20. P. 6598. doi: 10.3390/jcm12206598
3. Byrne R.A., Ndrepepa G., Braun S., et al. Peak cardiac troponin-T level, scintigraphic myocardial infarct size and one-year prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction // Am J Cardiol. 2010. Vol. 106, N 9. P. 1212–1217. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.06.050
4. Heusch G. Cardioprotection and its translation: a need for new paradigms? Or for new pragmatism? An opinionated retro- and perspective // J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2023. Vol. 28. P. 10742484231179613. doi: 10.1177/10742484231179613
5. Галагудза М.М., Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., и др. Влияние кишечной микробиоты на устойчивость миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023. Т. 38, № 4. С. 86–96. EDN: WSRUQF doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-4-86-96
6. Borshchev Yu.Y., Burovenko I.Y., Karaseva A.B., et al. Probiotic therapy with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* results in infarct size limitation in rats with obesity and chemically induced colitis // Microorganisms. 2022. Vol. 10, N 11. P. 2293. doi: 10.3390/microorganisms10112293
7. Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., Семенова Н.Ю., и др. Влияние про- и метабиотической формы штамма *Lactobacillus delbrueckii* D5 на устойчивость миокарда к ишемии–реперфузии в условиях системного воспалительного ответа у крыс // Бюллетень сибирской медицины. 2024. Т. 23, № 2. С. 28–36. EDN: XKTFOC doi: 10.20538/1682-0363-2024-2-28-36
8. Gan X.T., Ettinger G., Huang C.X., et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat // Circ Heart Fail. 2014. Vol. 7, N 3. P. 491–499. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978
9. Lam V., Su J., Hsu A., et al. Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats // PLoS One. 2016. Vol. 11, N 8. P. e0160840. doi: 10.1371/journal.pone.0160840
10. Borshchev Yu.Yu., Sonin D.L., Burovenko I.Yu., et al. The effect of probiotic strains on myocardial infarction size, biochemical and immunological parameters in rats with systemic inflammatory response syndrome and polymorbidity // J Evol Biochem Physiol. 2022. Vol. 58, N 6. P. 2058–2069. doi: 10.1134/s0022093022060321
11. Danilo C.A., Constantopoulos E., McKee L.A., et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* 420 mitigates the pathological impact of myocardial infarction in the mouse // Benef Microbes. 2017. Vol. 8, N 2. P. 257–269. doi: 10.3920/BM2016.0119
12. Борщев Ю.Ю., Буровенко И.Ю., Карасева А.Б., и др. Моделирование синдрома системной воспалительной реакции химической индукцией травмы толстого кишечника у крыс // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22, № 1. С. 87–98. EDN: PQHSUW doi: 10.15789/1563-0625-MOS-1839
13. Vallejo S., Palacios E., Romacho T., et al. The interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats // Cardiovasc Diabetol. 2014. Vol. 13. P. 158. doi: 10.1186/s12933-014-0158-z
14. Diogo L.N., Faustino I.V., Afonso R.A., et al. Voluntary oral administration of losartan in rats // J Am Assoc Lab Anim Sci. 2015. Vol. 54, N 5. P. 549–556.
15. Bae H.W., Lee N., Seong G.J., et al. Protective effect of etanercept, an inhibitor of tumor necrosis factor-α, in a rat model of retinal ischemia // BMC Ophthalmol. 2016. Vol. 6. P. 75. doi: 10.1186/s12886-016-0262-9
16. Garcia-Olmo D., Payá J., Lucas F.J., García-Olmo D.C. The effects of the pharmacological manipulation of postoperative intestinal motility on colonic anastomoses. An experimental study in a rat model // Int J Colorectal Dis. 1997. Vol. 12, N 2. P. 73–77. doi: 10.1007/s003840050084
17. Retter A.S., Frishman W.H. The role of tumor necrosis factor in cardiac disease // Heart Dis. 2001. Vol. 3, N 5. P. 319–25. doi: 10.1097/00132580-200109000-00008
18. Hanna A., Frangogiannis N.G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure // Cardiovasc Drugs Ther. 2020. Vol. 34, N 6. P. 849–863. doi: 10.1007/s10557-020-07071-0
19. Mami W., Znaidi-Marzouki S., Doghri R., et al. Inflammatory bowel disease increases the severity of myocardial infarction after acute ischemia-reperfusion injury in mice // Biomedicines. 2023. Vol. 11, N 11. P. 2945. doi: 10.3390/biomedicines11112945

20. Kimura I., Ichimura A., Ohue-Kitano R., Igarashi M. Free fatty acid receptors in health and disease // Physiol Rev. 2020. Vol. 100, N 1. P. 171–210. doi: 10.1152/physrev.00041.2018
21. Zhao J., Zhang Q., Cheng W., et al. Heart-gut microbiota communication determines the severity of cardiac injury after myocardial ischaemia / reperfusion // Cardiovasc Res. 2023. Vol. 119, N 6. P. 1390–1402. doi: 10.1093/cvr/cvad023
22. Zhu J., Huang J., Dai D., et al. Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist treatment protects rats from myocardial ischemia-reperfusion injury // Biomed Pharmacother. 2019. Vol. 111. P. 1–5. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.031
23. Toldo S., Schatz A.M., Mezzaroma E., et al. Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist provides cardioprotection during myocardial ischemia reperfusion in the mouse // Cardiovasc Drugs Ther. 2012. Vol. 26, N 3. P. 273–276. doi: 10.1007/s10557-012-6389-x
24. Yu X., Patterson E., Huang S., et al. Tumor necrosis factor alpha, rapid ventricular tachyarrhythmias, and infarct size in canine models of myocardial infarction // J Cardiovasc Pharmacol. 2005. Vol. 45, N 2. P. 153–159. doi: 10.1097/01.fjc.0000151930.12026.b7
25. Belosjorow S., Bolle I., Duschin A., et al. TNF-alpha antibodies are as effective as ischemic preconditioning in reducing infarct size in rabbits // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003. Vol. 284, N 3. P. H927–930. doi: 10.1152/ajpheart.00374.2002
26. Jong W.M., Ten Cate H., Linnenbank A.C., et al. Reduced acute myocardial ischemia-reperfusion injury in IL-6-deficient mice employing a closed-chest model // Inflamm Res. 2016. Vol. 65, N 6. P. 489–499. doi: 10.1007/s00011-016-0931-4
27. Lecour S., Rochette L., Opie L. Free radicals trigger TNF alpha-induced cardioprotection // Cardiovasc Res. 2005. Vol. 65, N 1. P. 239–243. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.10.003
28. Parlakpinar H., Ozer M.K., Acet A. Effects of captopril and angiotensin II receptor blockers (AT1, AT2) on myocardial ischemia-reperfusion induced infarct size // Cytokine. 2011. Vol. 56, N 3. P. 688–694. doi: 10.1016/j.cyto.2011.09.002
29. Preckel B., Schlack W., Gonzàlez M., et al. Influence of the angiotensin II AT1 receptor antagonist irbesartan on ischemia/reperfusion injury in the dog heart // Basic Res Cardiol. 2000. Vol. 95, N 5. P. 404–412. doi: 10.1007/s003950070040
30. Ford W.R., Clanachan A.S., Hiley C.R., Jugdutt B.I. Angiotensin II reduces infarct size and has no effect on post-ischaemic contractile dysfunction in isolated rat hearts // Br J Pharmacol. 2001. Vol. 134, N 1. P. 38–45. doi: 10.1038/sj.bjp.0704225
31. Halder N., Lal G. Cholinergic system and its therapeutic importance in inflammation and autoimmunity // Front Immunol. 2021. Vol. 12. P. 660342. doi: 10.3389/fimmu.2021.660342
32. Pan Z., Guo Y., Qi H., et al. M3 subtype of muscarinic acetylcholine receptor promotes cardioprotection via the suppression of miR-376b-5p // PLoS One. 2012. Vol. 7, N 3. P. e32571. doi: 10.1371/journal.pone.0032571
33. Dolejší E., Janoušková A., Jakubík J. Muscarinic receptors in cardioprotection and vascular tone regulation // Physiol Res. 2024. Vol. 73, N Suppl 1. P. S389–S400. doi: 10.33549/physiolres.935270

References

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
2. Nguyen TM, Melichova D, Aabel EW, et al. Mortality in patients with acute coronary syndrome—a prospective 5-year follow-up study. *J Clin Med.* 2023;12(20):6598. doi: 10.3390/jcm12206598
3. Byrne RA, Ndrepepa G, Braun S, et al. Peak cardiac troponin-T level, scintigraphic myocardial infarct size and one-year prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010;106(9):1212–1217. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.06.050
4. Heusch G. Cardioprotection and its translation: a need for new paradigms? Or for new pragmatism? An opinionated retro- and perspective. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2023;28:10742484231179613. doi: 10.1177/10742484231179613
5. Borshchev YuYu, Sonin DL, Minasyan SM, et al. Effect of intestinal microbiota on myocardial resistance to ischemia-reperfusion injury. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(4):86–96. EDN: WSRUQF doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-4-86-96
6. Borshchev YuY, Burovenko IY, Karaseva AB, et al. Probiotic therapy with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* results in infarct size limitation in rats with obesity and chemically induced colitis. *Microorganisms.* 2022;10(11):2293. doi: 10.3390/microorganisms10112293
7. Borshchev YuYu, Minasean SM, Semenova NYu, et al. Effect of pro- and metabiotic *Lactobacillus delbrueckii* D5 strain on myocardial resistance to ischemia–reperfusion injury in the rat model of systemic inflammatory response. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2024;23(2):28–36. EDN: XKTFOC doi: 10.20538/1682-0363-2024-2-28-36
8. Gan XT, Ettinger G, Huang CX, et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circ Heart Fail.* 2014;7(3):491–499. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978
9. Lam V, Su J, Hsu A, et al. Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160840. doi: 10.1371/journal.pone.0160840
10. Borshchev YuYu, Sonin DL, Burovenko IYu, et al. The effect of probiotic strains on myocardial infarction size, biochemical and immunological parameters in rats with systemic inflammatory response syndrome and polymorbidity. *J Evol Biochem Physiol.* 2022;58(6):2058–2069. doi: 10.1134/s0022093022060321
11. Danilo CA, Constantopoulos E, McKee LA, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* 420 mitigates the pathological impact of myocardial infarction in the mouse. *Benef Microbes.* 2017;8(2):257–269. doi: 10.3920/BM2016.0119
12. Borschev YuYu, Burovenko IYu, Karaseva AB, et al. Modeling of systemic inflammatory response syndrome by chemical induction of colon injury in rats. *Medical Immunology (Russia).* 2020;22(1):87–98. EDN: PQHSUW doi: 10.15789/1563-0625-MOS-1839
13. Vallejo S, Palacios E, Romacho T, et al. The interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:158. doi: 10.1186/s12933-014-0158-z
14. Diogo LN, Faustino IV, Afonso RA, et al. Voluntary oral administration of losartan in rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2015;54(5):549–556.
15. Bae HW, Lee N, Seong GJ, et al. Protective effect of etanercept, an inhibitor of tumor necrosis factor-α, in a rat model of retinal ischemia. *BMC Ophthalmol.* 2016;6:75. doi: 10.1186/s12886-016-0262-9

16. Garcia-Olmo D, Payá J, Lucas FJ, García-Olmo DC. The effects of the pharmacological manipulation of postoperative intestinal motility on colonic anastomoses. An experimental study in a rat model. *Int J Colorectal Dis.* 1997;12(2):73–77. doi: 10.1007/s003840050084
17. Retter AS, Frishman WH. The role of tumor necrosis factor in cardiac disease. *Heart Dis.* 2001;3(5):319–25. doi: 10.1097/00132580-200109000-00008
18. Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34(6):849–863. doi: 10.1007/s10557-020-07071-0
19. Mami W, Znaidi-Marzouki S, Doghri R, et al. Inflammatory bowel disease increases the severity of myocardial infarction after acute ischemia-reperfusion injury in mice. *Biomedicines.* 2023;11(11):2945. doi: 10.3390/biomedicines11112945
20. Kimura I, Ichimura A, Ohue-Kitano R, Igarashi M. Free fatty acid receptors in health and disease. *Physiol Rev.* 2020;100(1):171–210. doi: 10.1152/physrev.00041.2018
21. Zhao J, Zhang Q, Cheng W, et al. Heart-gut microbiota communication determines the severity of cardiac injury after myocardial ischaemia / reperfusion. *Cardiovasc Res.* 2023;119(6):1390–1402. doi: 10.1093/cvr/cvad023
22. Zhu J, Huang J, Dai D, et al. Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist treatment protects rats from myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:1–5. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.031
23. Toldo S, Schatz AM, Mezzaroma E, et al. Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist provides cardioprotection during myocardial ischemia reperfusion in the mouse. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2012;26(3):273–276. doi: 10.1007/s10557-012-6389-x
24. Yu X, Patterson E, Huang S, et al. Tumor necrosis factor alpha, rapid ventricular tachyarrhythmias, and infarct size in canine models of myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005;45(2):153–159. doi: 10.1097/01.fjc.0000151930.12026.b7
25. Belosjorow S, Bolle I, Duschin A, et al. TNF-alpha antibodies are as effective as ischemic preconditioning in reducing infarct size in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284(3):H927–930. doi: 10.1152/ajpheart.00374.2002
26. Jong WM, Ten Cate H, Linnenbank AC, et al. Reduced acute myocardial ischemia-reperfusion injury in IL-6-deficient mice employing a closed-chest model. *Inflamm Res.* 2016;65(6):489–499. doi: 10.1007/s00011-016-0931-4
27. Lecour S, Rochette L, Opie L. Free radicals trigger TNF alpha-induced cardioprotection. *Cardiovasc Res.* 2005;65(1):239–243. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.10.003
28. Parlakpinar H, Ozer MK, Acet A. Effects of captopril and angiotensin II receptor blockers (AT1, AT2) on myocardial ischemia-reperfusion induced infarct size. *Cytokine.* 2011;56(3):688–694. doi: 10.1016/j.cyto.2011.09.002
29. Preckel B, Schlack W, Gonzàlez M, et al. Influence of the angiotensin II AT1 receptor antagonist irbesartan on ischemia/reperfusion injury in the dog heart. *Basic Res Cardiol.* 2000;95(5):404–412. doi: 10.1007/s003950070040
30. Ford WR, Clanachan AS, Hiley CR, Jugdutt BI. Angiotensin II reduces infarct size and has no effect on post-ischaemic contractile dysfunction in isolated rat hearts. *Br J Pharmacol.* 2001;134(1):38–45. doi: 10.1038/sj.bjp.0704225
31. Halder N, Lal G. Cholinergic system and its therapeutic importance in inflammation and autoimmunity. *Front Immunol.* 2021;12:660342. doi: 10.3389/fimmu.2021.660342
32. Pan Z, Guo Y, Qi H, et al. M3 subtype of muscarinic acetylcholine receptor promotes cardioprotection via the suppression of miR-376b-5p. *PLoS One.* 2012;7(3):e32571. doi: 10.1371/journal.pone.0032571
33. Dolejší E, Janoušková A, Jakubík J. Muscarinic receptors in cardioprotection and vascular tone regulation. *Physiol Res.* 2024;73(Suppl 1):S389–S400. doi: 10.33549/physiolres.935270

Информация об авторах / Information about the authors

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия
Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия
N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Борщев Юрий Юрьевич — канд. биол. наук,
заведующий НИО токсикологии
Института экспериментальной медицины;
научный сотрудник лаборатории
химиопрофилактики рака и онкофармакологии.
ORCID: 0000-0003-3096-9747;
eLibrary SPIN: 3454-4113;
e-mail: niscon@mail.ru

Yurii Yu. Borshchev, Cand. Sci. (Biology),
Head of Toxicology Department
of the Institute of Experimental Medicine;
Research Associate at the Laboratory of Cancer
Chemoprophylaxis and Oncopharmacology.
ORCID: 0000-0003-3096-9747;
eLibrary SPIN: 3454-4113;
e-mail: niscon@mail.ru

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия
Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия
Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Минасян Саркис Минасович — канд. мед. наук, старший научный сотрудник НИО микроциркуляции миокарда Института экспериментальной медицины; научный сотрудник кафедры патофизиологии.
ORCID: 0000-0001-6382-5286; eLibrary SPIN: 5241-8875; e-mail: carkis@ya.ru

Sarkis M. Minasyan, MD, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Associate at the Laboratory of Myocardial Microcirculation of the Institute of Experimental Medicine; Research Associate at the Department of Pathophysiology.
ORCID: 0000-0001-6382-5286; eLibrary SPIN: 5241-8875; e-mail: carkis@ya.ru

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия
Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

Буровенко Инесса Юрьевна — младший научный сотрудник НИО токсикологии Института экспериментальной медицины.
ORCID: 0000-0001-6637-3633; eLibrary SPIN: 2112-1480; e-mail: burovenko.inessa@gmail.com

Inessa Yu. Burovenko, Junior Research Associate of Toxicology Department of the Institute of Experimental Medicine;
ORCID: 0000-0001-6637-3633; eLibrary SPIN: 2112-1480; e-mail: burovenko.inessa@gmail.com

Процак Егор Сергеевич — младший научный сотрудник НИО токсикологии Института экспериментальной медицины.
ORCID: 0000-0002-9217-9890; eLibrary SPIN: 8762-0486; e-mail: egor-protsak@yandex.ru

Egor S. Protsak, Junior Research Associate of Toxicology Department of the Institute of Experimental Medicine;
ORCID: 0000-0002-9217-9890; eLibrary SPIN: 8762-0486; e-mail: egor-protsak@yandex.ru

Борщева Ольга Викторовна — научный сотрудник НИО токсикологии Института экспериментальной медицины.
ORCID: 0009-0007-6131-3085; eLibrary SPIN: 7532-5404; e-mail: violga27@mail.ru

Olga V. Borshcheva, Research Associate of Toxicology Department of the Institute of Experimental Medicine;
ORCID: 0009-0007-6131-3085; eLibrary SPIN: 7532-5404; e-mail: violga27@mail.ru

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия
Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Борщев Виктор Юрьевич — студент.
ORCID: 0009-0002-6943-0159; eLibrary SPIN: 1933-6545; e-mail: frapsodindva@gmail.com

Victor Yu. Borshchev, student.
ORCID: 0009-0002-6943-0159; eLibrary SPIN: 1933-6545; e-mail: frapsodindva@gmail.com

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия
Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия
Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ФГБНУ «Институт аналитического приборостроения РАН», Санкт-Петербург, Россия
Institute for Analytical Instrumentation of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Галагудза Михаил Михайлович — д-р мед. наук, профессор РАН, чл.-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины; профессор кафедры патофизиологии; главный научный сотрудник.
ORCID: 0000-0001-5129-9944; eLibrary SPIN: 2485-4176; e-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Michael M. Galagudza, MD, Dr. Sci. (Medicine), Corresponding Member and Professor of the RAS, Director of the Institute of Experimental Medicine; Professor at the Department of Pathophysiology; Chief Scientific Officer.
ORCID: 0000-0001-5129-9944; eLibrary SPIN: 2485-4176; e-mail: galagudza@almazovcentre.ru

✉ **Контактное лицо / Corresponding author**

Борщев Юрий Юрьевич / Yurii Yu. Borshchev
Адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Address: 2 Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russia
E-mail: niscon@mail.ru