

УДК 616.127-005.8:616-002:615.22]-092
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-5-13>

Влияние пробиотических штаммов, L-аргинина и карведилола на размер инфаркта миокарда у крыс в условиях системного воспаления

Борцев Ю.Ю.^{1,2}, Минасян С.М.^{1,3}, Буровенко И.Ю.¹, Процак Е.С.¹, Борцев В.Ю.³,
Борцева О.В.¹, Галагудза М.М.^{1,3,4}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) им. В.А. Алмазова
Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

² Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Петрова
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (ПСПбГМУ)
им. акад. И.П. Павлова
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

⁴ Институт аналитического приборостроения Российской академии наук (ИАП РАН)
Россия, 190103, г. Санкт-Петербург, Рижский пр., 26

РЕЗЮМЕ

Цель. Определение выраженности кардиопротективного эффекта смеси пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* (BB-12) у крыс с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) в сравнении с применением α - и β -адреноблокатора карведилола и предшественника оксида азота (NO) L-аргинина.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на самцах крыс стока Вистар на модели ССВО, включающей ожирение и химически индуцированный колит. Животным соответствующих групп внутрижелудочно вводили пробиотические штаммы (ПРК), L-аргинин (АРГ) и α - и β -адреноблокатор карведилол (АДБ). Ишемическое-реперфузионное повреждение миокарда воспроизводили на модели перфузии изолированного сердца. Размер зоны некроза (РЗН) определяли гистохимически. Концентрацию цитокинов в плазме крови оценивали иммуноферментным методом.

Результаты. Размер зоны некроза миокарда в группе с моделированием ССВО был значимо выше, чем в контрольной группе (45 (38;48)% и 30 (26;31)%, $p < 0,05$). В группах ПРК и АРГ РЗН составил 32 (28;35)% и 35 (26;36)%, что значимо меньше по сравнению с группой ССВО ($p < 0,05$). В группе АДБ РЗН составил 40 (31;48)%, не отличаясь от значения в группе ССВО ($p > 0,05$). Гемодинамические показатели изолированного сердца не отличались между группами. В группе ССВО концентрация провоспалительных цитокинов и трансформирующего фактора роста- β в плазме крови была значимо выше, чем в контроле. При этом в группах ПРК и АРГ отмечено значимое уменьшение уровней некоторых цитокинов, подтверждающее наличие противовоспалительного эффекта.

Заключение. Введение ПРК у крыс на модели ССВО вызвало уменьшение РЗН. При этом блокада α - и β -адренорецепторов не сопровождалась уменьшением РЗН на данной модели. Аналогичным группам ПРК кардиопротективным и противовоспалительным действием обладала аминокислота L-аргинин, что может свидетельствовать об однонаправленности эффекта протестированных воздействий.

Ключевые слова: миокард, ишемия-реперфузия, кардиопротекция, синдром системного воспалительного ответа, цитокины, пробиотики, оксид азота

✉ Буровенко Инесса Юрьевна, burovenko.inessa@gmail.com

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

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-00139), <https://rscf.ru/project/23-15-00139>.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (протокол № П323_9_V2 от 06.09.2023).

Для цитирования: Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., Буровенко И.Ю., Протцак Е.С., Борщев В.Ю., Борщева О.В., Галагудза М.М. Влияние пробиотических штаммов, L-аргинина и карведилола на размер инфаркта миокарда у крыс в условиях системного воспаления. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):5–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-5-13>.

Effect of probiotic strains, L-arginine and carvedilol on myocardial infarction size in systemic inflammation in rats

Borshchev Yu.Yu.^{1,2}, Minasyan S.M.^{1,3}, Burovenko I. Yu.¹, Protsak E.S.¹, Borshchev V.Yu.³, Borshcheva O.V.¹, Galagudza M.M.^{1,3,4}

¹ *Almazov National Medical Research Center
2 Akkuratova St., 197341 St. Petersburg, Russian Federation*

² *N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology
68 Leningradskaya St., 197758 St. Petersburg, Pesochny, Russian Federation*

³ *Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
6-8 L'va Tolstogo St., 197022 St. Petersburg, Russian Federation*

⁴ *Institute of Analytical Instrumentation of the Russian Academy of Sciences
26 Rizhsky Ave., 190103 St. Petersburg, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To determine 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 (SIRS) in comparison with the use of α - and β -adrenoblocker carvedilol and L-arginine, the precursor of nitric oxide (NO).

Materials and methods. Experiments were conducted on male Wistar rats in a model of SIRS including obesity and chemically induced colitis. Probiotic strains (PRK), L-arginine (ARG), and the α - and β -adrenoblocker carvedilol (ADB) were intragastrically administered to animals of the corresponding groups. Myocardial ischemia-reperfusion injury was reproduced in an isolated heart perfusion model. The size of the necrosis zone (SNZ) was determined using histochemistry. The concentration of cytokines in blood plasma was measured using an immunoenzyme technique.

Results. Myocardial SNZ in the group with SIRS modeling was significantly higher than in the control group (45 (38; 48)% and 30 (26; 31)%, $p < 0.05$). In the PRK and ARG groups, the SNZ was 32 (28; 35)% and 35 (26; 36)%, respectively, which was significantly lower compared to the SIRS group ($p < 0.05$). In the ADB group, the SNZ was 40 (31; 48)%, similar to the value in the SIRS group ($p > 0.05$). Hemodynamic parameters in isolated heart did not differ between the groups. The concentration of proinflammatory cytokines and transforming growth factor- β in plasma was significantly higher in the SIRS group than in the control. At the same time, in the PRK and ARG groups there was a significant decrease in the levels of some cytokines, confirming the presence of anti-inflammatory effect.

Conclusion. Administration of PRK in rats with the model of SIRS caused a decrease in SNZ. At the same time, blockade of α - and β -adrenoreceptors was not accompanied by a decrease in SNZ in this model. The amino acid L-arginine had similar to the PRK group cardioprotective and anti-inflammatory effect, which may indicate the similarity of the tested effects.

Keywords: myocardium, ischemia-reperfusion, cardioprotection, systemic inflammatory response syndrome, cytokines, probiotics, nitric oxide

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The research was funded by the grant of the Russian Science Foundation (Project No. 23-15-00139), <https://rscf.ru/project/23-15-00139>.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee of Almazov National Medical Research Center of the Russian Ministry of Healthcare (Protocol No. PZ23_9_V2 of 06.09.2023).

For citation: Borshchev Yu.Yu., Minasyan S.M., Burovenko I.Yu., Protsak E.S., Borshchev V.Yu., Borshcheva O.V., Galagudza M.M. Effect of probiotic strains, L-arginine and carvedilol on myocardial infarction size in systemic inflammation in rats. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):5–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-5-13>.

ВВЕДЕНИЕ

Повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне метаболического синдрома (МС) и его отдельных компонентов подтверждается масштабными клиническими наблюдениями. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022 г. каждый 8-й человек в мире страдал ожирением, а в возрасте старше 18 лет избыточную массу тела имели 2,5 млрд человек. Распространенность МС в зависимости от социально-экономического положения в стране и регионе в общей популяции варьирует от 14 до 24%, при этом в США этот показатель достигает максимальных значений.

Согласно данным 2022 г., с 2000 г. количество детей младше 5 лет с избыточной массой тела в Африке увеличилось на 23%, тогда как в странах Азии почти половина детей того же возраста имеет избыточную массу тела или ожирение [1]. Эти данные красноречиво свидетельствуют о том, что экспериментальные исследования в области кардиопротекции, т.е. разработки способов защиты миокарда от ишемического-реперфузионного повреждения (ИРП), должны проводиться на клинически релевантных моделях, включающих фоновую патологию в виде висцерального ожирения, сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии [2].

Учитывая, что объединяющим различные компоненты МС патогенетическим фактором является системное воспаление, нами была разработана и валидирована экспериментальная модель синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) у крыс, которая включает формирование ожирения, вызванного высокожировой диетой, химически индуцированный колит и назначение комплекса антимикробных препаратов [3, 4]. С использованием данной модели ССВО в экспериментах на изолированном, перфузируемом сердце и на модели коронароокклю-

зионного инфаркта миокарда были подтверждены данные литературы о том, что системное воспаление сопровождается значимыми изменениями качественного состава кишечной микробиоты и снижением устойчивости миокарда к ИРП [5, 6].

Наиболее важным механизмом, способствующим увеличению размера инфаркта при ССВО, является воздействие на сердце провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β). Указанные цитокины негативно влияют на состояние микроциркуляторного русла сердца, увеличивая проницаемость микрососудов и индуцируя экспрессию адгезионных молекул на эндотелии, усиливают проявления оксидативного повреждения миокарда, запускают апоптоз сердечных миоцитов [7]. В связи с этим актуальной задачей является поиск новых безопасных и эффективных способов воздействия на механизмы системного воспаления с целью уменьшения его негативных влияний на различные процессы, включая ИРП миокарда.

Одним из таких способов является модуляция состава кишечной микробиоты с помощью различных вмешательств – использования антибиотиков, пробиотиков и трансплантации кишечной микрофлоры. В последние годы в ряде работ отмечено, что изменение состава кишечной микробиоты сопровождается повышением устойчивости миокарда к ИРП как у здоровых животных, так и при наличии сопутствующей патологии [8, 9]. В исследованиях нашего коллектива было показано, что введение крысам с ССВО смеси пробиотических штаммов лактобактерий и бифидобактерий приводит к снижению концентрации провоспалительных цитокинов в крови, а также сопровождается уменьшением размера инфаркта на модели глобальной ишемии-реперфузии изолированного сердца [10].

Большой интерес представляют возможные механизмы противовоспалительного и кардиопр-

тективного эффектов кишечной микробиоты, изучение которых в настоящее время находится на начальном этапе. Некоторые данные позволяют высказать предположение о том, что оптимизация состава кишечной микрофлоры приводит к уменьшению парацеллюлярной проницаемости кишечного эпителия и снижению эффекта бактериальной транслокации, что, в свою очередь, уменьшает стимуляцию врожденного и адаптивного иммунитета. Не исключается и прямое воздействие метаболитов, вырабатываемых определенными представителями кишечного микробиоценоза, на кардиомиоциты с активацией внутриклеточных сигнальных путей кардиопротекции [5].

Большое значение в регуляции воспалительного ответа имеет монооксид азота (NO), в физиологических концентрациях обладающий противовоспалительным действием, но демонстрирующий ярко выраженные провоспалительные свойства при локальном усилении его продукции индуцибельными изоформами NO-синтазы [11]. Важно отметить, что общее усиление продукции NO при введении его фармакологических донаторов и предшественника L-аргинина обладает кардиопротективным эффектом у здоровых животных [12], хотя блокада синтеза эндогенного NO с помощью метилового эфира L^o-нитро-N-аргинина не устраняет эффект ишемического preconditionирования миокарда [13]. Не менее существенным в контексте системного воспаления и кардиопротекции является влияние симпатической нервной системы, длительная активация которой в целом обладает провоспалительным эффектом и рассматривается в качестве одного из ведущих механизмов прогрессирования хронической сердечной недостаточности [14].

Опираясь на эти данные, было сформулировано предположение, что использование адреноблокаторов и субстанций, способствующих усилению продукции NO, может обладать кардиопротективным эффектом в условиях ССВО и однонаправленным эффектом с применением ПРК. Целью настоящей работы стало определение выраженности кардиопротективного эффекта смеси пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* (BB-12) у крыс с ССВО в сравнении с применением α - и β -адреноблокатора карведилола и предшественника NO L-аргинина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на самцах крыс стока Вистар улучшенного конвенционального статуса массой 322 ± 25 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 (протокол № ПЗ23_9_V2 от 06.09.2023). Моделирование ССВО подробно описано ранее [3].

Животные случайным образом распределялись в одну из пяти групп ($n = 9$ в каждой группе): 1) контроль (КТР) – крысы получали стандартный корм и питьевую воду *ad libitum*; 2) синдром системного воспалительного ответа (ССВО) – животным с первичным висцеральным ожирением, индуцированным диетой с повышенным содержанием жиров и углеводов, под комбинированным наркозом (золетил 20 мг/кг внутримышечно, изофлуран 1,5%), однократно ректально вводили 1 мл смеси 3%-го раствора уксусной кислоты и 3%-го этанола для индукции острого колита. Начиная с этого дня, этим же животным внутрижелудочно вводили смесь антимикробных препаратов (АМП) (амоксциллин, метронидазол и кларитромицин) в 1 мл физиологического раствора (ФР) в суточной дозе по 15 мг каждого АМП на крысу в течение 3 сут и 1 мл ФР в течение 5 сут; 3) ПРК – крысам, прошедшим процедуры, описанные для предыдущей группы, дополнительно внутрижелудочно вводили 1 мл раствора смеси пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) в дозе 10^8 КОЕ на одно животное в течение последних 8 сут эксперимента; 4) АРГ – в последние 8 сут эксперимента вместо смеси пробиотиков внутрижелудочно вводили 50 мг L-аргинина в 1 мл ФР на одно животное; 5) АДБ – в последние 8 сут эксперимента животным перорально в 1 мл ФР вводили по 2 мг блокатора α - и β -адренорецепторов карведилола. Дозировки и режимы введения крысам в группах АРГ и АДБ были подобраны на основе литературы [15, 16].

За сутки 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 эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови определяли на автоматическом ветеринарном гематологическом 3-дифференциальном анализаторе (URIT-3000 Vet Plus, URIT Medical Electronic, Китай). Уровни ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β) в плазме крови оценивали иммуноферментным методом (MR-96A, Mindray, Китай).

Глобальную ишемию-реперфузию изолированно сердца моделировали на установке Лангендорфа. Для этого животных наркотизировали изофлураном,

фиксируют 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 – Гензелейта с высотой гидростатического столба 80 мм рт. ст. при температуре 37 °С. 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 мин реперфузии регистрировали следующие значения – систолическое давление в левом желудочке (СДЛЖ, мм. рт. ст.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), коронарный поток (КП, мл/мин). После завершения реперфузии сердце разрезали на пять поперечных срезов толщиной 2 мм, которые инкубировали при 37 °С в 1%-м 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 размера зоны некроза (РЗН) с использованием программы ImageJ. Размер зоны некроза 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 определения характера распределения использован критерий Колмогорова – Смирнова. По причине различного характера распределения в группах, предварительный статистический анализ проводился на основании непараметрического Н-теста Краскела – Уоллиса для обнаружения статистически значимых различий между выборками, с последующим попарным сравнением с использованием *U*-критерия Манна – Уитни и соответствующих поправок в составе программы множественных сравнений. Статистически значимыми считали различия, определенные программой для каждого измерения. В таблицах приведены значения медианы (*Me*), а также нижнего и верхнего квартиля (25%;75%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты клинического анализа крови показали значимое увеличение количества лейкоцитов, тромбоцитов, включая крупные тромбоциты в группе ССВО, по сравнению с группой КТР (СЗР, табл. 1). В группе ПРК по сравнению с группой ССВО имела тенденция к снижению количества лейкоцитов, а также отмечалось значимое уменьшение крупных тромбоцитов (СЗР, табл. 1). В группе АРГ обнаружено значимое снижение числа крупных тромбоцитов (СЗР, табл. 1). Параметры клинического анализа крови в группе АДБ не отличались от таковых в группе ССВО.

Таблица 1

Показатель	Гематологические показатели, <i>Me</i> (25%;75%)				
	Группа				
	КТР	ССВО	ПРК	АРГ	АДБ
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$, $p = 0,001$	3,4# (3,1;3,8)	5,7* (4,8;6,5)	4,0 (3,5;4,2)	4,0 (3,8;5,5)	5,9* (4,8;8,3)
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$, $p = 0,2679$	8,0 (7,1;8,7)	8,2 (7,8;9,2)	7,4 (7,1;9,2)	9,8 (8,0;10,1)	8,5 (7,7;9,3)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$, $p = 0,0344$	546# (515;596)	781* (693;925)	582 (548;770)	631 (608;806)	752 (503;899)
Крупные тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$, $p = 0,0008$	39# (35;44)	67* (62;69)	45# (40;51)	47# (44;50)	55 (40;64)

Здесь и табл. 2: КТР – контроль; ССВО – синдром системного воспалительного ответа; ПРК – ССВО и смесь LA-5 и ВВ-12; АРГ – ССВО и L-аргинин; АДБ – ССВО и карведилол; p – уровень значимости.

* статистически значимое различие (СЗР) по отношению к группе КТР; # СЗР по отношению к группе ССВО (здесь и в табл.2).

При анализе уровня цитокинов в плазме крови установлено, что концентрации ФНО- α существенно, а ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ТФР- β в группе ССВО были статистически значимо выше (на 64, 41, 43 и 50% соответственно), чем в контроле (табл. 2). Введение животным пробиотиков сопровождалось значимым уменьшением уровня ИЛ-1 β и ИЛ-6 по сравнению с группой ССВО (на 50 и 36% соответственно, табл. 2).

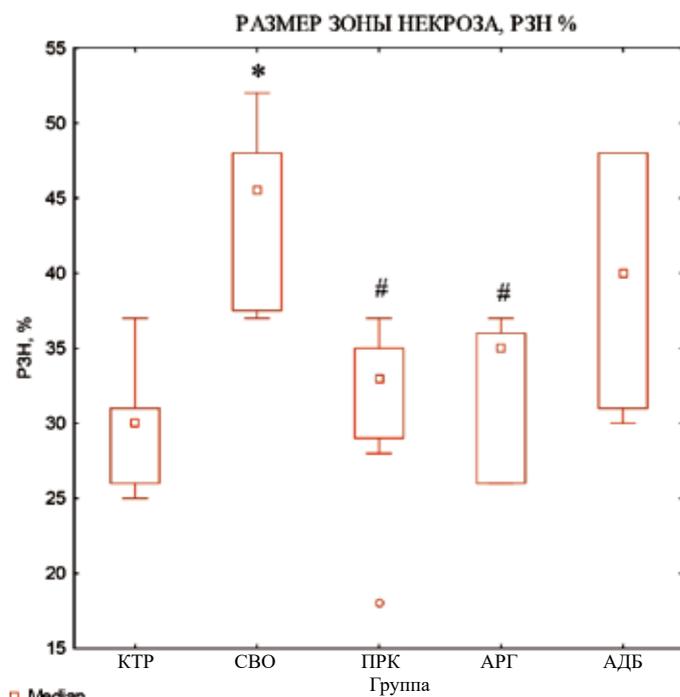
В группе АРГ имело место меньшее, чем в группе ССВО, значение концентрации ИЛ-1 β (СЗР, табл. 2). В группе АДБ статистически значимых изменений по отношению к группе ССВО не отмечено.

Гемодинамические показатели (систолическое давление в левом желудочке, ЧСС, коронарный поток) в исходном состоянии, через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после 30 мин глобальной

ишемии статистически не отличались между группами.

РЗН миокарда в группе с моделированием ССВО был значимо выше, чем в контрольной группе (45 (38;48)% и 30 (26;31)% (СЗР, рис.). В группах

ПРК и АРГ РЗН составил 32 (28;35)%, и 35 (26;36)%, что значимо меньше по сравнению с группой ССВО (СЗР, см. рис.), тогда как в группе АДБ РЗН – 40 (31;48)%, существенно не отличаясь от значения в группе ССВО (см. рис.).



□ Median
 □ 25%-75%

РИМ %: F(4; 35) = 8,2786; p = 0,00008; KW-H(4; 40) = 18,5426; p = 0,0010

Рисунок. Размер зоны некроза миокарда, Me (25%;75%): КТР – контроль; ССВО – синдром системного воспалительного ответа; ПРК – ССВО и смесь LA-5 и ВВ-12; АРГ – ССВО и L-аргинин; АДБ – ССВО и карведилол; p – уровень значимости. * СЗР по отношению к группе КТР; # СЗР по отношению к группе ССВО

Таблица 2

Показатель	Уровни цитокинов в плазме крови, Me (25%;75%)				
	Группа				
	КТР	ССВО	ПРК	АРГ	АДБ
ФНО-α, пг/мл, p = 0,0393	1,3 (1,0;1,6)	1,8 (1,5;3,0)	1,2# (0,4;1,5)	0,6 (0,5;1,9)	1,0 (0,9;3,1)
ИЛ-1β, пг/мл, p = 0,0004	80# (70;90)	120* (113;150)	80# (62;95)	77# (66;78)	90 (80;100)
ИЛ-6, пг/мл, p = 0,0007	5,6# (4,7;6,0)	8,0* (7,5;8,6)	5,8# (4,9;6,2)	6,2 (4,7;7,0)	7,0 (5,3;7,3)
ТФР-β, пг/мл, p = 0,0013	26# (21;30)	39* (39;43)	30 (25;41)	31 (30;49)	48* (35;54)

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе подтвержден факт увеличения размера инфаркта миокарда при ССВО, вызванном первичным ожирением в сочетании с химически индуцированным колитом. Наличие ССВО было верифицировано по увеличению количества лейкоцитов, тромбоцитов и значимому повышению концентрации провоспалительных цитокинов в крови. В последнее время получены новые экспериментальные данные о том, что наличие острого воспаления с гиперцитокинемией приводит к снижению устойчивости миокарда к ИРП. В частности, на модели

декстран сульфат-индуцированного воспалительного заболевания кишечника у мышей было показано, что выраженность ИРП миокарда при наличии системного воспаления значимо увеличивается, причем одним из медиаторов данного эффекта является ИЛ-6 [17]. Именно гиперцитокинемия рассматривается в качестве ведущего механизма снижения устойчивости миокарда к ИРП при ССВО, поскольку ФНО-α и ИЛ-1β провоцируют целый ряд кардионегативных эффектов, включая инициацию апоптоза кардиомиоцитов и усиление их оксидативного повреждения.

Проведенные эксперименты позволили продемонстрировать инфаркт-лимитирующий эффект

назначения пробиотической терапии *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* (BB-12) животным с ССВО. При этом размер инфаркта в группе животных, получавших пробиотики, значимо не отличался от соответствующего значения в контроле. Однако применение пробиотиков сопровождалось снижением уровня ФНО- α и ИЛ-1 β , что позволяет связать эффект пробиотической кардиопротекции с противовоспалительным действием введенных бактерий и (или) индуцированных ими вторичных изменений общего микробного пейзажа кишечника. Известно, что ряд пробиотических штаммов обладает способностью нормализовать повышенную проницаемость слизистой оболочки кишки за счет увеличения продукции слизи, предотвращения деградации плотных контактов между энтероцитами, стимуляции противовоспалительных механизмов в виде активации T-регуляторов и др. [18].

Несмотря на то, что эти эффекты наиболее полно изучены в отношении проявлений воспаления непосредственно в стенке кишки при колите, в контексте данного исследования не менее важное значение имеет уменьшение проявлений системного воспаления. Механизмы пробиотической кардиопротекции могут включать и другие сигнальные пути, связанные с непосредственной активацией рецепторов кардиомиоцитов биологически активными веществами, вырабатываемыми кишечной микрофлорой и поступающими в системный кровоток. В пользу этого предположения свидетельствуют данные о том, что кардиопротекция при ССВО формируется только при использовании живых бактерий штамма *Lactobacillus delbrueckii* d5 и утрачивается при назначении животным пастеризованной культуры [19]. На роль подобных кардиопротективных сигналов претендуют короткоцепочечные жирные кислоты (уксусная, пропионовая и масляная кислоты), взаимодействующие с рецепторами свободных жирных кислот 3 (FFAR3), обнаруженными на в сердце млекопитающих [20], а также желчные кислоты и их производные, осуществляющие сигналинг через ядерный фарнезоидный рецептор X (FXR) и G-белок-связанный мембранный рецептор желчных кислот 1 (TGR5) [21].

Очевидно, что изучение молекулярных механизмов пробиотик-опосредованной кардиопротекции находится на начальном этапе и требует применения как фармакологических агентов, блокирующих те или иные мишени, так и животных-биомоделей, не экспрессирующих или гиперэкспрессирующих соответствующие белки. Вместе с тем при использовании соответствующих фармакологических «ин-

струментов» необходимо оценивать наличие у них собственного эффекта на ИПП миокарда и его направленность. В настоящем исследовании на модели ССВО были протестированы эффекты двух субстанций, обладающих противовоспалительными и кардиопротективными эффектами, – предшественника NO L-аргинина и блокатора α - и β -адренорецепторов карведилола.

Было обнаружено, что L-аргинин, в отличие от карведилола, оказал значимый кардиопротективный эффект у животных с ССВО, который был ассоциирован с уменьшением уровня ИЛ-1 β в плазме крови и числа крупных тромбоцитов. Экзогенное введение L-аргинина может приводить к увеличению образования NO в организме, хотя наличие этого эффекта было показано не во всех исследованиях и, по-видимому, зависит от режима введения, дозы и других факторов [22]. В данном исследовании не проводилось измерение уровня метаболитов NO в крови, что является одним из ограничений. Тем не менее есть основания полагать, что отмеченный кардиопротективный эффект L-аргинина связан с увеличением продукции NO, поскольку ранее в ряде исследований на здоровых животных было показано, что введение L-аргинина, а также донаторов NO нитропрусида натрия и S-нитрозо-N-ацетилпенициллина сопровождалось улучшением постишемического восстановления сократимости левого желудочка и уменьшением размера инфаркта миокарда [12, 23]. Механизм кардиопротективного эффекта NO связывают со стимуляцией гуанилатциклазы, увеличением продукции в кардиомиоцитах цГМФ и активацией протеинкиназы G, которая, в свою очередь, обеспечивает открытие АТФ-чувствительных митохондриальных калиевых каналов [24].

Активация симпатической нервной системы традиционно рассматривается как важный провоспалительный механизм, который реализуется как посредством прямой активации иммунных клеток за счет стимуляции адренорецепторов, так и косвенно за счет активации ренин-ангиотензиновой системы. В связи с этим использование β -адреноблокаторов представляет собой основу современной терапии хронической сердечной недостаточности, направленную на блокаду дезадаптивной активации нейрогуморальных систем. Вопрос о наличии и выраженности инфаркт-лимитирующего действия β -адреноблокаторов сложнее, так как большинство исследований не показали значимого влияния данной группы препаратов на размер инфаркта и фракцию выброса ЛЖ [25].

Вместе с тем есть данные о том, что аденоблокаторы, воздействующие как на β -, так и на α -адре-

норецепторы, могут иметь преимущества по сравнению с селективными β -адреноблокаторами. Так, в исследовании CAPRICORN было установлено, что блокатор α - и β -адренорецепторов карведилол улучшает исходы у пациентов с острым инфарктом миокарда и дисфункцией ЛЖ в сравнении с селективным блокатором β_1 -адренорецепторов [26]. Примечательно, что карведилол обладает рядом дополнительных плейотропных свойств, усиливающих его кардио- и вазопротективный потенциал. К таким свойствам относятся выраженный антиоксидантный эффект карведилола, реализующийся благодаря наличию в его составе карбазольной группы, и эндотелиопротективный эффект.

В частности, антигипертензивный и антиремоделлирующий эффекты карведилола устраняются при введении блокатора NO-синтазы нитро-N-аргинина, что свидетельствует о важной роли NO в механизме действия препарата [27, 28]. Эти предпосылки позволяли рассматривать карведилол в качестве потенциального кардиопротективного агента, имеющего общие механизмы действия с L-аргинином. Тем не менее в использованной дозировке карведилол не оказал кардиопротективного действия у животных с ССВО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предшественник NO L-аргинин, в отличие от блокатора α - и β -адренорецепторов карведилола, обладает кардиопротективным эффектом при наличии системного воспаления. Сходную с L-аргинином направленность имеет инфаркт-лимитирующий и противовоспалительный эффект пробиотика на основе лакто- и бифидобактерий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Huse O., Lobstein T., Jewell J., Zahr S., Williams D., Leon K. et al. Healthy weight in childhood. *Bull. World Health Organ.* 2023;101(3):226–228. DOI: 10.2471/BLT.22.289049.
- Галагудза М.М., Шляхто Е.В., Власов Т.Д., Нифонтов Е.М., Петрищев Н.Н. Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты. СПб.: НП-Принт, 2013:399.
- Борщев Ю.Ю., Буровенко И.Ю., Карасева А.Б., Минасян С.М., Борщев В.Ю., Семенова Н.Ю. и др. Моделирование синдрома системной воспалительной реакции химической индукцией травмы толстого кишечника у крыс. *Медицинская иммунология.* 2020;22(1):87–98. DOI: 10.15789/1563-0625-MOS-1839.
- Борщев Ю.Ю., Буровенко И.Ю., Карасева А.Б., Минасян С.М., Процак Е.С., Борщев В.Ю. и др. Влияние качественного состава высокожировой диеты на уровень цитокинов и устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии у крыс с синдромом системного воспалительного ответа. *Медицинская иммунология.* 2021;23(5):1089–1104. DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-2166.
- Буровенко И.Ю., Сонин Д.Л., Борщева О.В., Истомина М.С., Зайцева Е.А., Процак Е.С. и др. Влияние кишечной микробиоты на устойчивость миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(4):86–96. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-4-86-96.
- Wu H., Chiou J. Potential benefits of probiotics and prebiotics for coronary heart disease and stroke. *Nutrients.* 2021;13(8):2878. DOI: 10.3390/nu13082878.
- Hanna A., Frangogiannis N.G. 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.
- Lam V., Su J., Hsu A., Gross G.J., Salzman N.H., Baker J.E. Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160840. DOI: 10.1371/journal.pone.0160840.
- Danilo C.A., Constantopoulos E., McKee L.A., Chen H., Regan J.A., Lipovka Y. 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.
- Borshchev Yu.Y., Burovenko I.Y., Karaseva A.B., Minsian S.M., Protsak E.S., Borshchev V.Y. 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.
- Sharma J.N., Al-Omran A., Parvathy S.S. Role of nitric oxide in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology.* 2007;15(6):252–259. DOI: 10.1007/s10787-007-0013-x.
- Horimoto H., Gaudette G.R., Saltman A.E., Krukenkamp I.B. The role of nitric oxide, K(+)(ATP) channels, and cGMP in the preconditioning response of the rabbit. *J. Surg. Res.* 2000;92(1):56–63. DOI: 10.1006/jsre.2000.5845.
- Post H., Schulz R., Behrends M., Gres P., Umschlag C., Heusch G. No involvement of endogenous nitric oxide in classical ischemic preconditioning in swine. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2000;32(5):725–733. DOI: 10.1006/jmcc.2000.1117.
- Pongratz G., Straub R.H. Chronic effects of the sympathetic nervous system in inflammatory models. *Neuroimmunomodulation.* 2023;30(1):113–134. DOI: 10.1159/000530969.
- Somoza B., González C., Cachofeiro V., Lahera V., Fernández-Alfonso M.S. Chronic l-arginine treatment reduces vascular smooth muscle cell hypertrophy through cell cycle modifications in spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 2004;22(4):751–758. DOI: 10.1097/00004872-200404000-00018.
- Diogo L.N., Faustino I.V., Afonso R.A., Pereira S.A., Monteiro E.C., Santos A.I. Voluntary oral administration of losartan in rats. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2015;54(5):549–556.
- Mami W., Znaidi-Marzouki S., Doghri R., Ben Ahmed M., Znaidi S., Messadi E. 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.
- Cristofori F., Dargenio V.N., Dargenio C., Miniello V.L., Barone M., Francavilla R. Anti-inflammatory and immuno-

- modulatory effects of probiotics in gut inflammation: a door to the body. *Front. Immunol.* 2021;12:578386. DOI: 10.3389/fimmu.2021.578386.
19. Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., Семёнова Н.Ю., Буровенко И.Ю., Борщева О.В., Гриценко Э.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;23(2):28–36. DOI: 10.20538/1682-0363-2024-2-28-36.
 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. Wang J., Zhang J., Lin X., Wang Y., Wu X., Yang F. et al. DCA-TGR5 signaling activation alleviates inflammatory response and improves cardiac function in myocardial infarction. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2021;151:3–14. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.10.014.
 22. Alvares T.S., Conte-Junior C.A., Silva J.T., Paschoalin V.M. Acute L-arginine supplementation does not increase nitric oxide production in healthy subjects. *Nutr. Metab. (Lond.)*. 2012;9(1):54. DOI: 10.1186/1743-7075-9-54.
 23. Lochner A., Marais E., Genade S., Moolman J.A. Nitric oxide: a trigger for classic preconditioning? *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000;279(6):H2752–H2765. DOI: 10.1152/ajpheart.2000.279.6.H2752.
 24. Totzeck M., Hendgen-Cotta U.B., Rassaf T. Nitrite-nitric oxide signaling and cardioprotection. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;982:335–346. DOI: 10.1007/978-3-319-55330-6_18.
 25. Bates E.R. Intravenous beta-blockers in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary PCI. *EuroIntervention.* 2017;13(2):e149–e151. DOI: 10.4244/EI-JV13I2A21.
 26. Sackner-Bernstein J.D. New evidence from the CAPRICORN Trial: the role of carvedilol in high-risk, post-myocardial infarction patients. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2003;4 Suppl.3:S25–S29.
 27. Chen J., Huang C., Zhang B., Huang Q., Chen J., Xu L. The effects of carvedilol on cardiac structural remodeling: the role of endogenous nitric oxide in the activity of carvedilol. *Mol. Med. Rep.* 2013;7(4):1155–1158. DOI: 10.3892/mmr.2013.1329.
 28. Afonso R.A., Patarrao R.S., Macedo M.P., Carmo M.M. Carvedilol action is dependent on endogenous production of nitric oxide. *Am. J. Hypertens.* 2006;19(4):419–425. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.11.011.

Вклад авторов

Борщев Ю.Ю., Галагудза М.М. – идея, концепция и дизайн исследования. Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., Буровенко И.Ю., Борщев В.Ю., Процак Е.С., Борщева О.В. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных. Борщев Ю.Ю., Буровенко И.Ю., Галагудза М.М. – написание и редактирование рукописи статьи.

Информация об авторах

Борщев Юрий Юрьевич – канд. биол. наук, зав. НИО токсикологии, ИЭМ, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, niskon@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3096-9747>

Минасян Саркис Минасович – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, НИО микроциркуляции миокарда, ИЭМ, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, sarkis@ya.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6382-5286>

Буровенко Инесса Юрьевна – мл. науч. сотрудник, НИО токсикологии, ИЭМ, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, burovenko.inessa@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-6637-3633>

Процак Егор Сергеевич – мл. науч. сотрудник, НИО токсикологии, ИЭМ, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, egor-protsak@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9217-9890>

Борщев Владимир Юрьевич – студент, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, frapsodindva@gmail.com, <http://orcid.org/0009-0002-6943-0159>

Борщева Ольга Викторовна – науч. сотрудник, НИО токсикологии, ИЭМ, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, violga27@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0007-6131-3085>

Галагудза Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор РАН, чл.-корр. РАН, директор ИЭМ, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, galagudza@almazovcentre.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5129-9944>

(✉) Буровенко Инесса Юрьевна, burovenko.inessa@gmail.com

Поступила в редакцию 13.09.2024;
одобрена после рецензирования 13.11.2024;
принята к публикации 21.11.2024