

МЕДИЦИНА**MEDICINE**

УДК 616.127-005.4-092.4:616.153

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-3-332-340>

Поступило в редакцию 13.04.2020

Received 13.04.2020

С. Н. Чепелев¹, член-корреспондент Ф. И. Висмонт¹, С. В. Губкин²¹*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*²*Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь***О ЗНАЧИМОСТИ ГИПЕРЛАКТАТЕМИИ
В РЕАЛИЗАЦИИ ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА
ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ
ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Аннотация. Современная медицина стоит перед проблемой неуклонного роста сердечно-сосудистой патологии. Учитывая высокую медицинскую и социальную значимость проблемы лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и острым инфарктом миокарда, поиск новых эффективных методов предотвращения или ослабления ишемического повреждения миокарда и выяснение механизмов их реализации является актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины. Целью исследования было выяснение значимости гиперлактатемии в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного ишемического посткондиционирования (ДИПостК) при ишемии-реперфузии миокарда у крыс в эксперименте. В ходе исследования выявлено, что после 15-минутного ДИПостК, которое выполнялось через 10 мин после 30-минутной острой ишемии миокарда с последующей 120-минутной реперфузией, уровень лактата в плазме крови у крыс повышался в 1,88 раза (на 87,7 % ($p < 0,05$)) по сравнению с интактными животными. Установлено, что введение в левую общую яремную вену L-лактата в дозе 10 мг/кг, которое осуществлялось через 25 мин от начала реперфузии в условиях ишемии (30 мин) и последующей реперфузии (120 мин) миокарда, как и ДИПостК (через 10 мин от начала реперфузии), которое воспроизводилось ишемией этих конечностей, оказывают инфаркт-лимитирующий эффект. По-видимому, повышение уровня лактата в крови (гиперлактатемия), возникающее после ДИПостК в условиях ишемии-реперфузии миокарда, имеет значение в реализации его инфаркт-лимитирующего эффекта.

Ключевые слова: дистантное ишемическое посткондиционирование, инфаркт-лимитирующий эффект, зона риска, зона некроза, гиперлактатемия, крысы

Для цитирования: Чепелев, С. Н. О значимости гиперлактатемии в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте / С. Н. Чепелев, Ф. И. Висмонт, С. В. Губкин // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2020. – Т. 64, № 3. – С. 332–340. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-3-332-340>

Sergey N. Chepelev¹, Corresponding Member Frantishek I. Vismont¹, Sergey V. Goubkin²¹*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*²*Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus***ON THE SIGNIFICANCE OF HYPERLACTATEMIA IN THE IMPLEMENTATION
OF THE INFARCT-LIMITING EFFECT OF REMOTE ISCHEMIC POSTCONDITIONING
IN MYOCARDIAL ISCHEMIA-REPERFUSION IN THE EXPERIMENT**

Abstract. Modern medicine faces the problem of the growth of cardiovascular pathology. Given the high medical and social significance of the problem of treating patients with coronary heart disease and acute myocardial infarction, the search for new effective methods to prevent or weaken ischemic myocardial damage and mechanisms for their implementation is an urgent task of modern experimental and clinical medicine. The aim of the study was to determine the significance of hyperlactatemia in the realization of the infarct-limiting effect of remote ischemic postconditioning (RIPostC) in rat myocar-

dial ischemia-reperfusion in the experiment. The study revealed that after 15-minute RPostC, which was performed 10 minutes after 30-minute acute myocardial ischemia followed by 120-minute reperfusion, the plasma lactate level in rats increased 1.87 times (87.7 %, $p < 0.05$) compared with intact animals. It was established that the introduction of L-lactate into the left common jugular vein at a dose of 10 µg/kg, which was carried out 25 minutes after the onset of reperfusion under the conditions of myocardial ischemia (30 minutes) and next reperfusion (120 minutes) and RPostC (10 minutes after the onset of reperfusion), which was reproduced by ischemia of these limbs, have a heart attack-limiting effect. The increase of the level of blood lactate (hyperlactatemia) after RPostC in myocardial ischemia-reperfusion is of significance in the implementation of its infarct-limiting effect.

Keywords: remote ischemic postconditioning, heart attack-limiting effect, area at risk, area at necrosis, hyperlactatemia, rats

For citation: Chepelev S. N., Vismont F. I., Goubkin S. V. On the significance of hyperlactatemia in the implementation of the infarct-limiting effect of remote ischemic postconditioning in myocardial ischemia-reperfusion in the experiment. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2020, vol. 64, no. 3, pp. 332–340 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-3-332-340>

Введение. В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности в развитых странах мира и Республике Беларусь в частности [1]. Учитывая большую частоту инвалидизации и сложность реабилитации пациентов с инфарктом миокарда, ИБС представляет собой не только значимую медицинскую, но и важную государственную проблему. В связи с этим поиск новых эффективных методов предотвращения или ослабления ишемического повреждения миокарда и выяснение механизмов их реализации остается актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины [2–6].

В 2003 г. Z. Q. Zhao и соавт. сообщили, что механическое посткондиционирование, состоящее из коротких прерывистых циклов ишемии, чередующихся с реперфузией, после ишемического события может смягчить последствия реперфузионного повреждения [7]. За последнее десятилетие данные ряда фундаментальных научных и клинических исследований подтвердили, что ишемическое посткондиционирование является эффективным методом снижения реперфузионного повреждения [4; 5; 7–9].

В последние годы объектом повышенного интереса ведущих мировых исследователей в области экспериментальной и клинической кардиологии являются кардиопротекторные (противоишемический и антиаритмический) эффекты дистантного ишемического пре- и посткондиционирования, которые воспроизводятся ишемией конечностей, осуществляемой до и после острой ишемии миокарда соответственно [6; 10–12].

Учитывая, что для эффективного применения любого варианта преко́ндиционирования (локального или дистантного) как меры профилактической кардиопротекции необходимо точно знать, когда наступит ишемия, требующая защиты миокарда, что практически невозможно, мощный кардиопротекторный потенциал преко́ндиционирования остается, по большей части, клинически не использованным. Отсюда ишемическое посткондиционирование и, особенно, дистантное (ДИПостК), имеет несомненное преимущество перед различными вариантами преко́ндиционирования и является сильным кандидатом на то, чтобы стать частью рекомендаций клинической практике. Во-первых, это чрезвычайно безопасно и дешево, а также малоинвазивно; во-вторых, его можно применять в скорой помощи и ко всем пациентам с ишемией миокарда, получающим реперфузионное лечение.

К настоящему времени накоплен определенный объем знаний о феномене ишемического кондиционирования и его защитном влиянии на миокард. Однако биохимические механизмы кардиопротекции, лежащие в основе инфаркт-лимитирующего эффекта ишемического кондиционирования и, особенно, ДИПостК при ишемии-реперфузии миокарда, все еще далеки от полного понимания [3–6; 9; 13].

Принимая во внимание тот факт, что гипоперфузия, ишемия органов и тканей приводит к повышению уровня молочной кислоты (лактата) в крови, которая оказывает коронарное сосудорасширяющее действие, за счет выделения эндотелием сосудов монооксида азота (NO) [14], способна ингибировать ПОЛ и свободнорадикальные процессы [15], выраженность которых при реперфузии возрастает, и что лактат может использоваться тканями и, особенно, миокардом, после гипоксии предпочтительнее глюкозы [16; 17], были основания полагать, что повышенный

уровень лактата в крови (гиперлактатемия) сможет уменьшить реперфузионное повреждение миокарда, а соответственно, подтвердить выдвинутое нами предположение о его участии в реализации кардиопротекторных эффектов ДИПостК.

В то же время выяснение значимости гиперлактатемии в реализации кардиопротекторных эффектов ДИПостК до сих пор не было предметом специального исследования.

Цель исследования – выяснить значимость гиперлактатемии в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда.

Материалы и методы исследования. Исследование кардиопротекторной эффективности ДИПостК и лактата выполнено на 59 наркотизированных нелинейных белых крысах-самцах массой 210 ± 20 г, возрастом 4 ± 1 мес. Из них, с учетом выживаемости животных после острой ишемии миокарда и последующих процедур, для обработки и анализа результатов исследования было отобрано 48 крыс. Все животные изначально были разделены на 5 групп: Интактные ($n = 8$); Ишемия-реперфузия (И/Р) – ишемия (30 мин) и последующая реперфузия (120 мин) миокарда ($n = 10$); Ишемия конечностей – окклюзия (15 мин) обеих бедренных артерий ($n = 8$); И/Р + Лактат – внутривенное введение L-лактата в условиях ишемии-реперфузии ($n = 17$) и И/Р + ДИПостК – дистантное ишемическое посткондиционирование при ишемии-реперфузии миокарда ($n = 16$). Эксперименты выполнялись в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными, а также требованиями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях от 18.03.1986 г.¹

Животные содержались в условиях вивария УО «Белорусский государственный медицинский университет» в соответствии с нормативами индивидуального размещения. Рацион крыс состоял из комбикорма КК-92/ПХЧ-5, количество которого определялось нормами кормления лабораторных животных². Питьевой режим соответствовал принципу *ad libitum*. Световой режим соответствовал естественному уровню освещенности в течение суток. Температура воздуха в виварии поддерживалась на уровне 20–25 °С, что находится в пределах термонейтральной зоны для крыс. Относительная влажность воздуха составляла 50–70 %. При выполнении работы особое внимание уделялось шумовому режиму содержания животных, так как высокий уровень шума способствует развитию стресса у крыс. Все манипуляции с животными проводились в течение дня с 8:00 до 18:00. Формирование экспериментальных групп животных осуществлялось методом случайной выборки.

Острую коронарную недостаточность у крыс воспроизводили по методике, описанной С. Clark и соавт. [18]. Для наркотизации животных использовали тиопентал натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно с последующей внутривенной инфузией поддерживающей дозы 10 мг/кг/ч. Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом при помощи аппарата ИВЛ с частотой дыхания 56–60 в минуту. Наличие проходимости дыхательных путей контролировалось по давлению в трахее, нормальным значением которого на вдохе считалось 10–15 мм рт. ст. Температура тела измерялась в прямой кишке с помощью электротермометра Harvard (Великобритания) и поддерживалась электрогрелкой на уровне $37,0 \pm 0,5$ °С. Грудную клетку наркотизированного животного вскрывали в четвертом межреберном промежутке слева. После периода 15-минутной стабилизации гемодинамики крысам выполняли 30-минутную окклюзию передней нисходящей ветви левой коронарной артерии (ЛКА) путем механического ее пережатия при помощи лигатуры. Согласно современным экспериментальным данным считается, что длительность коронарной окклюзии у крыс, равная 30–40 минутам, является достаточной для формирования зоны некроза миокарда, составляющей около 50 % от зоны риска [5; 10]. Окклюзия арте-

¹ Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes [Electronic resource]. – Mode of access: www.eur-lex.europa.eu. – Date of access: 20.03.2020; Технический кодекс установившейся практики 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика», утв. пост. Мин-ва здравоохранения Респ. Беларусь № 56 от 28.03.2008 г. – Минск, 2008. – 35 с.

² О нормах кормления лабораторных животных и продуцентов : приказ М-ва здравоохранения СССР от 10 марта 1966 г. № 163 // Полное собрание законодательства СССР [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.ussrdoc.com. – Дата доступа: 20.03.2020.

рии подтверждалась цианозом ишемизированной области, снижением (на 10–20 мм рт. ст.) артериального давления (АД) и подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ). Реперфузия миокарда достигалась снятием лигатуры и подтверждалась исчезновением цианоза и возвращением сегмента ST к изолинии. Длительность реперфузии составляла 120 мин, поскольку, согласно имеющимся литературным данным, указанный интервал времени является достаточным для формирования в миокарде крыс зоны некроза [4; 5; 10].

ДИПостК выполнялось в соответствии с протоколом исследования, представленным M. Basalau и соавт. [10], согласно которому животные группы ДИПостК дополнительно подвергались воздействию 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий через 10 мин после 30-минутной острой ишемии миокарда.

В ходе экспериментов непрерывно регистрировались ЭКГ во II стандартном отведении и системное АД, полученные при этом данные обрабатывались с помощью компьютерной программы Spike 4. Для определения АД крысам канюлировали правую общую сонную артерию. Изучались также следующие показатели гемодинамики: среднее АД (AD_{cp}), частота сердечных сокращений (ЧСС), двойное произведение (ДП). AD_{cp} рассчитывали, как АД диастолическое + 1/3 (АД систолическое – АД диастолическое), ДП – как ЧСС · АД систолическое / 100. Показатели гемодинамики регистрировались непрерывно в течение эксперимента и оценивались в конце 15-минутной стабилизации гемодинамики после вскрытия грудной клетки, в начале 30-минутной окклюзии ЛКА, в начале реперфузии, а также каждые 30 мин в течение реперфузии.

Для оценки антиаритмического эффекта ДИПостК подсчитывалась общая длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной острой коронарной окклюзии – фибрилляции желудочков, пароксизмальной желудочковой тахикардии, парной желудочковой экстрасистолии, желудочковой экстрасистолии по типу бигеминии, также оценивалось наличие реперфузионных нарушений сердечного ритма. На основе полученных данных рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й; 75-й процентиля). При сравнении групп использовали критерий Крускала–Уоллиса и тест множественных сравнений Данна.

Критериями исключения животных из опытов являлись ЧСС до начала эксперимента менее 300 уд/мин и AD_{cp} ниже 60 мм рт. ст.

Зону риска выявляли путем введения в левую общую яремную вену 0,5 мл 5 %-ного раствора синьки Эванса (Sigma-Aldrich, США) в конце реперфузии при повторном кратковременном пережатии лигатурой ЛКА. Для идентификации зоны риска в миокарде левого желудочка крыс использовали метод, основанный на определении активности дегидрогеназ [19]. Зону риска определяли как зону, не окрашенную в синий цвет. Затем сердце извлекали и отделяли от него левый желудочек. После замораживания в морозильной камере (–20 °С в течение 30 мин) левый желудочек разрезали на 6 поперечных срезов. Срезы взвешивали на торсионных весах и затем их сканировали при помощи сканера Epson с обеих сторон.

Для расчета общей зоны риска (в % от массы левого желудочка) использовали следующую формулу:

$$\text{Зона риска (\%)} = \frac{\sum m_{\text{риска}}}{m_{\text{ЛЖ}}} 100,$$

где $\sum m_{\text{риска}}$ – арифметическая сумма значений масс зон риска всех срезов левого желудочка; $m_{\text{ЛЖ}}$ – масса левого желудочка.

После этого для идентификации зоны некроза срезы помещали в 1 %-ный раствор 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида на 15 мин при температуре 37,0 °С. Жизнеспособный миокард (клетки, сохранившие дегидрогеназную активность) окрашивался в кирпично-красный цвет, а некротизированная ткань была бледно-желтой. После 24-часовой инкубации срезов в 10 %-ном растворе формалина в термостате при температуре 37,0 °С срезы сканировали повторно для определения соотношения площадей зоны риска и зоны некроза. При помощи компьютерной планиметрии с использованием программы Adobe Photoshop CS 2013 для каждого среза миокарда левого желудочка определяли отношение средней площади зоны некроза к средней площади всего среза.

Для расчета общей зоны некроза (в % от массы зоны риска) в миокарде левого желудочка крыс использовали формулу

$$\text{Зона некроза (\%)} = \frac{\sum m_{\text{некроза}}}{\sum m_{\text{риска}}} 100,$$

где $\sum m_{\text{некроза}}$ – арифметическая сумма значений масс зон некроза всех срезов левого желудочка.

Изучение кардиопротекторной эффективности лактата при ишемии-реперфузии миокарда у крыс (И/Р + Лактат) проводилось у животных, которым через 25 мин от начала реперфузии вводили в левую общую яремную вену 0,5 мл 40 мМоль нейтрализованного раствора молочной кислоты (L-(+)-Lactic acid, $\geq 98\%$, (Sigma-Aldrich, США)), т. е. в дозе 10 мг/кг. Нейтрализованный лактат готовили растворением молочной кислоты в 0,9 %-ном растворе NaCl для инъекций с последующим доведением pH до 7,4 с помощью NaOH (10 N).

Доза лактата (10 мг/кг) была выбрана нами с целью обеспечения уровня лактата в крови, близкого к тому, что имел место после ишемии конечностей – окклюзия (15 мин) обеих бедренных артерий.

Определение концентрации лактата в плазме крови у животных проводилось колориметрическим методом с использованием набора реагентов (BioSystems S. A., Испания) с помощью биохимического автоматического анализатора A25 Random Access Analyzer (BioSystems S. A., Испания) при длине волны 600 нм [20].

Полученные в исследовании результаты анализировали с использованием стандартных пакетов статистических программ Statistica 13.3 и GraphPad Prism. Для оценки нормальности распределения анализируемых показателей применяли критерий Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость различий полученных данных в случае их параметрического распределения оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием тестов множественных сравнений Данна и Бонферрони. Результаты исследования представляли в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$) и Me ($Q_1; Q_3$). Для оценки статистической значимости различий качественных параметров применяли точный метод Фишера. Уровень $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимый.

Результаты и их обсуждение. Выживаемость крыс после острой коронарной окклюзии составила 81,4 % (11 крыс из 59 погибли в период острой ишемии миокарда и реперфузии). При этом в группе И/Р выживаемость животных составила 80,0 %, в группе И/Р + Лактат – 70,6 %, а в группе И/Р + ДИПостК – 75,0 %. В группах Интактная и Ишемия конечностей выживаемость составила 100 %. Таким образом, количество животных в экспериментальных группах с учетом их выживаемости стало следующим: Интактные ($n = 8$), И/Р ($n = 8$), Ишемия конечностей ($n = 8$), И/Р + Лактат ($n = 12$) и И/Р + ДИПостК ($n = 12$).

У животных в группах И/Р, Ишемия конечностей, И/Р + ДИПостК, а также И/Р + Лактат статистически значимых отличий АД_{ср} и ЧСС на протяжении эксперимента по сравнению с их исходными значениями не выявлено. У крыс, которым через 25 мин после начала реперфузии осуществлялось внутривенное введение раствора лактата в дозе 10 мг/кг (И/Р + Лактат), статистически значимых отличий АД_{ср} и ЧСС на протяжении эксперимента по сравнению с исходными значениями также не было выявлено.

При проведении исследования установлено, что величина ДП в анализируемых группах крыс до начала острой коронарной окклюзии статистически значимо не различалась. Кроме того, на протяжении эксперимента во всех экспериментальных группах крыс отличий ДП от своих исходных значений также не выявлено ($p < 0,05$). Следовательно, были основания полагать, что животные всех анализируемых групп до начала эксперимента характеризовались сходной потребностью миокарда в кислороде.

При воспроизведении ДИПостК продолжительность аритмий у крыс во время острой коронарной ишемии (30 мин) и периода реперфузии (120 мин) составила 149 (105; 164), а в группе И/Р – 184 (20; 231) с. Следовательно, показатели длительности аритмии во время острой коронарной недостаточности в группе И/Р и в группе И/Р + ДИПостК сопоставимы.

При изучении инфаркт-лимитирующего эффекта как ДИПостК, так и лактата при ишемии-реперфузии миокарда у крыс статистически значимых различий между анализируемыми группами крыс по показателю зоны риска в миокарде левого желудочка не выявлено. Так, ишемическая зона в группе И/Р составила $54 \pm 2\%$, в группе И/Р + ДИПостК – $50 \pm 3\%$, в группе И/Р + Лактат – $52 \pm 3\%$. Таким образом во всех анализируемых группах крыс размеры зоны риска в миокарде левого желудочка были сопоставимы.

Размер инфаркта является важным показателем повреждения миокарда из-за его влияния на сократимость сердца. Установлено, что у крыс после воспроизведения ДИПостК имело место статистически значимое снижение размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка по сравнению с группой И/Р. Размер зоны некроза в миокарде левого желудочка у животных в группе И/Р составил $46 \pm 4\%$, а в группе И/Р + ДИПостК – $26 \pm 3\%$ ($p < 0,05$). После внутривенного введения животным лактата (10 мг/кг), которое осуществлялось через 25 мин после начала реперфузии, у крыс при ишемии и реперфузии миокарда в левом желудочке формировались хотя и близкие (И/Р + Лактат – $33 \pm 3\%$ ($p < 0,05$)), но все-таки более обширные по размерам, по сравнению с группой ДИПостК, зоны некроза (рис. 1).

Данные биохимических исследований крови показали, что содержание лактата в плазме крови в исследуемых группах было следующим: Интактные – 1,55 (1,47; 1,92) мМоль/л ($n = 8$); И/Р – 1,98 (1,86; 2,25) мМоль/л ($n = 8$), Ишемия конечностей – 3,54 (3,35; 3,69) мМоль/л ($n = 8$) ($p < 0,05$ по сравнению с группой Интактные), а в группе И/Р + ДИПостК – 2,91 (2,76; 3,11) мМоль/л ($n = 12$) ($p < 0,05$ по сравнению с группой Интактные).

Следовательно, у крыс после 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий имело место повышение содержания лактата в плазме крови в 2,28 раза ($p < 0,05$). Выявлено, что ДИПостК при ишемии-реперфузии миокарда также сопровождается повышением уровня лактата в плазме крови в 1,87 раза ($p < 0,05$) по сравнению с его содержанием у крыс группы Интактные (рис. 2).

Таким образом, у крыс в условиях ишемии-реперфузии миокарда как ДИПостК, так и гиперлактатемия оказывают инфаркт-лимитирующий эффект.

Учитывая, что ишемия нижних конечностей в нашем эксперименте приводит к значительному повышению уровня молочной кислоты в крови, а лактат, согласно имеющимся литературным сведениям, оказывает коронарорасширяющее действие, опосредованное монооксидом азота [14], способен ингибировать ПОЛ и свободнорадикальные процессы [15], выраженность которых при реперфузии возрастает, и что лактат может использоваться тканями (миокардом) после гипоксии предпочтительнее глюкозы, и что использование молочной кислоты для ресинтеза глюкозы и дальнейшего получения АТФ является важнейшей приспособительной реакцией кардиомио-

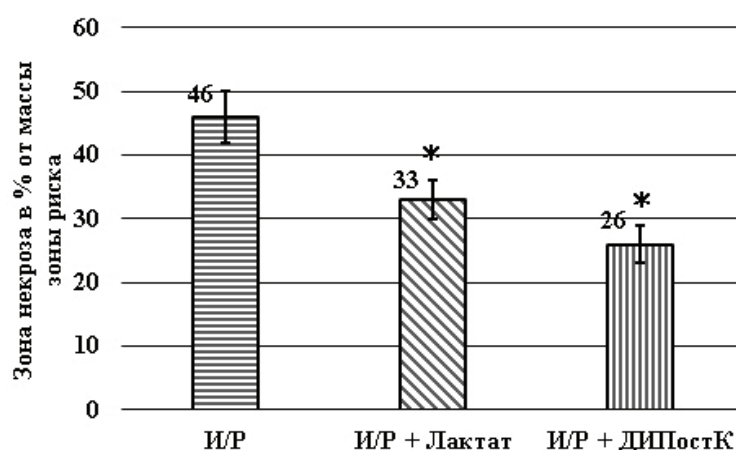


Рис. 1. Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка в исследуемых группах. Статистически значимые отличия размеров зоны некроза в группах И/Р + Лактат и И/Р + ДИПостК по сравнению с группой И/Р: * – $p < 0,05$

Fig. 1. Sizes of the area at necrosis in the left ventricular of myocardium in experimental groups. Statistically significant differences in the sizes of the area at necrosis in the groups I/R + Lactate and I/R + RIPostC compared with the group I/R: * – $p < 0.05$

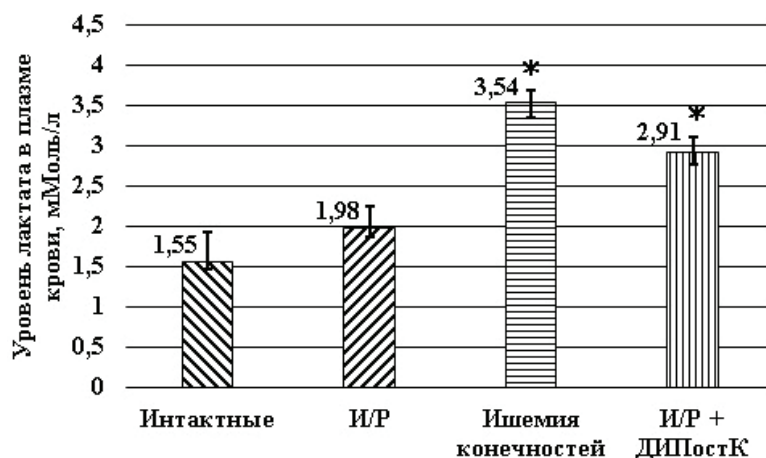


Рис. 2. Изменение концентрации лактата в плазме крови у крыс в исследуемых группах. Статистически значимые отличия концентрации лактата в плазме крови в группах Ишемия конечностей и И/Р + ДИПостК по сравнению с группой Интактные: * – $p < 0,05$

Fig. 2 The change in the concentration of lactate in blood plasma in rats in the studied groups. Statistically significant differences in the concentration of lactate in blood plasma in the groups Limb ischemia and I/R + RIPostC compared with the group Intact: * – $p < 0,05$

цитов к гипоксии [16; 17], есть основания полагать, что повышение уровня лактата в крови, сопровождающее ДИПостК, имеет значение в реализации его кардиопротекторного эффекта.

Выводы. ДИПостК при ишемии-реперфузии миокарда приводит к повышению уровня лактата в крови и оказывает у крыс инфаркт-лимитирующий эффект. Установлено, что лактат, после введения в кровоток животным в дозе 10 мг/кг через 25 мин после начала реперфузии, как и ДИПостК, приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка. По-видимому, в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ДИПостК у крыс имеет значение повышение уровня лактата в крови. Это дает основание полагать, что повышенный уровень молочной кислоты в крови инициирует кардиопротекторный эффект ДИПостК, а фармакологическое посткондиционирование с помощью лактата повторяет преимущества дистанционного ишемического посткондиционирования.

Полученные знания о биохимических механизмах кардиопротекции послужат научным обоснованием разработки новых подходов к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний, патогенез которых связан с недостаточным кровоснабжением миокарда и тканевой гипоксией.

Список использованных источников

1. Мрочек, А. Г. Сердечно-сосудистые заболевания в Республике Беларусь: анализ ситуации и стратегии контроля / А. Г. Мрочек [и др.] – Минск, 2011. – 341 с.
2. Эволюционные аспекты кардиопротекции / И. В. Шемарова [и др.] // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. – 2018. – Т. 54, № 1. – С. 9–19.
3. Кардиопротективные эффекты ишемического кондиционирования: современные представления о механизмах, экспериментальные подтверждения, клиническая реализация / А. Е. Баутин [и др.] // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 50–62.
4. Адаптивный феномен ишемического посткондиционирования сердца. Перспективы клинического применения / Л. Н. Маслов [и др.] // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2013. – Т. 68, № 1. – С. 10–20. <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i1.532>
5. Шляхто, Е. В. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткондиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии / Е. В. Шляхто, Е. М. Нифонтов, М. М. Галагудза // Креативная кардиология. – 2007. – № 1–2. – С. 75–101.
6. Heusch, G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning / G. Heusch // Circulation Research. – 2015. – Vol. 116, N 4. – P. 674–699. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.305348>
7. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning / Z. Q. Zhao [et al.] // Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2003. – Vol. 285, N 2. – P. H579–H588. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01064.2002>

8. Ferdinandy, P. Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning / P. Ferdinandy, D. J. Hausenloy, G. Heusch // *Pharmacol Rev.* – 2014. – Vol. 66, N 4. – P. 1142–1174. <https://doi.org/10.1124/pr.113.008300>
9. Reduction of myocardial ischaemia-reperfusion injury with pre- and postconditioning: molecular mechanisms and therapeutic targets / M. M. Galagudza [et al.] // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* – 2008. – Vol. 8, N 1. – P. 47–65. <https://doi.org/10.2174/187152908783884966>
10. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms / M. Basalay [et al.] // *Experimental Physiology.* – 2012. – Vol. 97, N 8. – P. 908–917. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.064923>
11. Кардиопротекторная эффективность дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс / Ф. И. Висмонт [и др.] // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики. – Минск, 2017. – Вып. 7. – С. 181–186.
12. Donato, M. Protecting the heart from ischemia/reperfusion injury: an update on remote ischemic preconditioning and postconditioning / M. Donato, P. Evelson, R. J. Gelpi // *Current Opinion in Cardiology.* – 2017. – Vol. 32, N 6. – P. 784–790. <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000447>
13. Висмонт, Ф. И. Периферические М-холинореактивные системы в реализации инфарктулимитирующего эффекта дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте / Ф. И. Висмонт, С. Н. Чепелев, П. Ф. Юшкевич // *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук.* – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 424–433. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-4-424-433>
14. Nitric oxide-mediated relaxation to lactate of coronary circulation in the isolated perfused rat heart / J. J. Montoya [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 58, N 4. – P. 392–398. <https://doi.org/10.1097/fjc.0b013e318226bcf7>
15. Free radical scavenging and antioxidant effects of lactate ion: an *in vitro* study / C. Groussard [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2000. – Vol. 89, N 1. – P. 169–175. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.169>
16. Ichai, C. Lactate and acute heart failure syndrome: in the book acute heart failure / C. Ichai, X. Laverve, J. C. Orban // *Acute Heart Failure* / eds. A. Mebazaa [et al.]. – London, 2008. – P. 768–780. https://doi.org/10.1007/978-1-84628-782-4_70
17. Клинические аспекты динамики лактата крови во время операций на сердце и аорте в условиях искусственного кровообращения / Н. А. Трекова [и др.] // *Анестезиология и реаниматология.* – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 324–329. <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2016-61-5-324-329>
18. Coronary artery ligation in anesthetized rats as a method for the production of experimental dysrhythmias and for the determination of infarct size / C. Clark [et al.] // *J. Pharmacol. Methods.* – 1980. – Vol. 3, N 4. – P. 357–368. [https://doi.org/10.1016/0160-5402\(80\)90077-7](https://doi.org/10.1016/0160-5402(80)90077-7)
19. Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique / M. C. Fishbein [et al.] // *Am. Heart J.* – 1981. – Vol. 101, N 5. – P. 593–600. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(81\)90226-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(81)90226-x)
20. Долгова, В. В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. / В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. – М., 2012. – 928 с.

References

1. Mrochek A. G., Grakovich A. A., Kozlov I. D., Gorbachev V. V. *Cardiovascular diseases in the Republic of Belarus: the analysis of the situation and control strategy.* Minsk, 2011. 341 p. (in Russian).
2. Shemarova I. V., Nesterov V. P., Korotkov S. M., Sylkin Yu. A. Evolutionary Aspects of Cardioprotection. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, 2018, vol. 54, no. 1, pp. 8–21. <https://doi.org/10.1134/s0022093018010027>
3. Bautin A. E., Karpova L. I., Marichev A. O., Tashkhanov D. M., Naumenko V. S., Galagudza M. M. Cardioprotective effects of ischemic conditioning. Up-to-date information in physiology, experimental evidences and clinical applications. *Translyatsionnaya meditsina = Translational medicine*, 2016, vol. 3, no. 1, pp. 50–62 (in Russian).
4. Maslov L. N., Mrochek A. G., Khaliulin I. G., Hanuš L., Pei J.-M., Zhang Y. Adaptive phenomenon of ischemic postconditioning of the heart. Perspectives of clinical use. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2013, vol. 68, no. 1, pp. 10–20. <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i1.532>
5. Shlyachto E. V., Nifontov E. M., Galagudza M. M. Limitation of ischemic and reperfusion injury of the myocardium using pre- and postconditioning: molecular mechanisms and targets for pharmacotherapy. *Kreativnaya kardiologiya = Creative Cardiology*, 2007, no. 1–2, pp. 75–102 (in Russian).
6. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circulation Research*, 2015, vol. 116, no. 4, pp. 674–699. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.305348>
7. Zhao Z. Q., Corvera J. S., Halkos M. E., Kerendi F., Wang N. P., Guyton R. A., Vinten-Johansen J. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, 2003, vol. 285, no. 2, pp. H579–H588. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01064.2002>
8. Ferdinandy P., Hausenloy D. J., Heusch G., Baxter G. F., Schulz R. Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning. *Pharmacological Reviews*, 2014, vol. 66, no. 4, pp. 1142–1174. <https://doi.org/10.1124/pr.113.008300>
9. Galagudza M. M., Blokhin I. O., Shmonin A. A., Mischenko K. A. Reduction of myocardial ischaemia-reperfusion injury with pre- and postconditioning: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets*, 2008, vol. 8, no. 1, pp. 47–65. <https://doi.org/10.2174/187152908783884966>

10. Basalay M., Barsukevich V., Mastitskaya S., Mrochek A., Pernow J., Sjöquist P. O., Ackland G. L., Gourine A. V., Gourine A. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms. *Experimental Physiology*, 2012, vol. 97, no. 8, pp. 908–917. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.064923>
11. Vismont F. I., Chepelev S. N., Yushkevich P. F., Glebov A. N. Cardioprotective efficiency of remote ischemic postconditioning during ischemia-reperfusion in old rats. *BGMU v avangarde meditsinskoi nauki i praktiki* [BSMU at the forefront of medical science and practice: a collection of peer-reviewed scientific papers]. Minsk, 2017, vol. 7, pp. 181–186.
12. Donato M., Evelson P., Gelpi R. J. Protecting the heart from ischemia/reperfusion injury: an update on remote ischemic preconditioning and postconditioning. *Current Opinion in Cardiology*, 2017, vol. 32, no. 6, pp. 784–790. <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000447>
13. Vismont F. I., Chepelev S. N., Yushkevich P. F. Peripheral M-choline-reactive systems in the infarct-limited effect implementation of remote ischemic postconditioning during ischemia-reperfusion of myocardium in experiment. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 424–433 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-4-424-433>
14. Montoya J. J., Fernandez N., Monge L., Dieguez G., Villalon A. L. G. Nitric oxide-mediated relaxation to lactate of coronary circulation in the isolated perfused rat heart. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2011, vol. 58, no. 4, pp. 392–398. <https://doi.org/10.1097/fjc.0b013e318226bcf7>
15. Groussard C., Morel I., Chevanne M., Monnier M., Cillard J., Delamarche A. Free radical scavenging and antioxidant effects of lactate ion: an *in vitro* study. *Journal of Applied Physiology*, 2000, vol. 89, no. 1, pp. 169–175. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.169>
16. Ichai C., Lerverve X., Orban J. C. Lactate and acute heart failure syndrome. Mebazaa A., Gheorghide M., Zannad F. M., Parrillo J. E., eds. *Acute Heart Failure*. London, 2008, pp. 768–780. https://doi.org/10.1007/978-1-84628-782-4_70
17. Trekova N. A., Akselrod B. A., Yudichev I. I., Gus'kov D. A., Markin A. V., Popov A. M. Clinical aspects of the blood lactate dynamics during operations on the heart and the aorta in conditions of cardiopulmonary bypass. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*, 2016, vol. 61, no. 5, pp. 324–329. <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2016-61-5-324-329>
18. Clark C., Foreman M. I., Kane K. A., McDonald F. M., Parratt J. R. Coronary artery ligation in anesthetized rats as a method for the production of experimental dysrhythmias and for the determination of infarct size. *Journal of Pharmacological Methods*, 1980, vol. 3, no. 4, pp. 357–368. [https://doi.org/10.1016/0160-5402\(80\)90077-7](https://doi.org/10.1016/0160-5402(80)90077-7)
19. Fishbein M. C., Meerbaum S., Rit J., Lando U., Kanmatsuse K., Mercier J. C., Corday E., Ganz W. Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique. *American Heart Journal*, 1981, vol. 101, no. 5, pp. 593–600. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(81\)90226-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(81)90226-x)
20. Dolgova V. V., Men'shikova V. V. *Clinical laboratory diagnostics: national guidelines in 2 vol.* Moscow, 2012. 928 p. (in Russian).

Информация об авторах

Чепелев Сергей Николаевич – ст. преподаватель. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: drserge1991@gmail.com.

Висмонт Франтишек Иванович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: patfiz@bsmu.by.

Губкин Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, директор. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: Goubkin@yandex.ru.

Information about the authors

Chepelev Sergey N. – Senior lecturer. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: drserge1991@gmail.com.

Vismont Frantishek I. – Corresponding Member, D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: patfiz@bsmu.by.

Gubkin Sergey V. – D. Sc. (Medicine), Professor, Director. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: Goubkin@yandex.ru.