

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

МЕДИЦИНА
MEDICINE

УДК 616.127-001-005.4-085-092.4

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2021-65-2-207-216>

Поступило в редакцию 09.03.2021

Received 09.03.2021

С. Н. Чепелев¹, член-корреспондент Ф. И. Висмонт¹, С. В. Губкин², Л. Н. Маслов³

¹*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*

²*Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

³*Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Российская Федерация*

**ВЛИЯНИЕ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА
НА КАРДИОПРОТЕКТОРНУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО
ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ
ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРFUЗИИ МИОКАРДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Аннотация. Не только распространенность, но и смертность от ишемической болезни сердца, в том числе от инфаркта миокарда, выше у людей пожилого возраста, чем среди молодежи. Демографический сдвиг в сторону старения населения будет приводить к дальнейшему увеличению распространенности сердечно-сосудистых заболеваний среди пожилого населения. Поэтому одной из актуальных задач современной экспериментальной и клинической медицины является разработка методик, направленных на ограничение обратимого и необратимого повреждения миокарда, в том числе у пожилых пациентов. В литературных источниках имеется множество данных, подтверждающих кардиопротекторную эффективность таких феноменов, как ишемическое и фармакологическое пре- и посткондиционирование, которые уменьшают ишемическое и реперфузионное повреждение в молодых сердцах. Однако информация об эффективности данных феноменов в экспериментах на старых животных весьма немногочисленна, противоречива и до конца не изучена. Целью исследования было экспериментально проверить влияние пожилого возраста на воспроизводимость кардиопротекторной эффективности фармакологического посткондиционирования с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда. В ходе исследования установлено, что нейтральный лактат после введения в кровотока животным в дозе 10 мг/кг через 25 мин после начала реперфузии приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка у старых особей. Фармакологическое посткондиционирование с помощью лактата не эффективно в плане снижения длительности нарушений сердечного ритма при ишемии-реперфузии миокарда, однако имеется тенденция к снижению частоты встречаемости реперфузионных нарушений ритма и общей длительности нарушений сердечного ритма. Полученные данные дают основания полагать, что наличие такого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, как пожилой возраст не является критерием для исключения применения фармакологического посткондиционирования с помощью лактата в качестве способа уменьшения ишемических и реперфузионных повреждений миокарда.

Ключевые слова: фармакологическое посткондиционирование, ишемия, реперфузия, кардиопротекторная эффективность, инфаркт-лимитирующая эффективность, антиаритмическая эффективность, гиперлактатемия, молочная кислота, старые крысы, пожилой возраст

Для цитирования. Влияние пожилого возраста на кардиопротекторную эффективность фармакологического посткондиционирования с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте / С. Н. Чепелев [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2021. – Т. 65, № 2. – С. 207–216. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2021-65-2-207-216>

**Sergey N. Chepelev¹, Corresponding Member Frantishek I. Vismont¹,
Sergey V. Goubkin², Leonid N. Maslov³**

¹*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

²*Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

³*Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences,
Tomsk, Russian Federation*

**THE INFLUENCE OF OLD AGE ON CARDIOPROTECTIVE EFFICIENCY OF PHARMACOLOGICAL
POSTCONDITIONING USING LACTIC ACID IN ISCHEMIA-REPERFUSION
OF THE MYOCARDIUM IN EXPERIMENT**

Abstract. Not only the prevalence, but also the death rate from the coronary heart disease, including myocardial infarction, is higher in older people than among young people. A demographic shift towards an aging population will lead to a further increase in the prevalence of cardiovascular diseases among the elderly population. Therefore, one of the urgent aims

of modern experimental and clinical medicine is to develop methods aimed at limiting reversible and irreversible damage to the myocardium, including in elderly patients. There are a lot of the data supporting the cardioprotective efficiency of such phenomena as ischemic and pharmacological pre- and postconditioning that reduce ischemic and reperfusion damage in young hearts. However, the information on the effectiveness of these phenomena in experiments on old animals is very scarce, contradictory, and not fully understood. The aim of the study was to experimentally evaluate the influence of old age on the reproducibility of the cardioprotective efficiency of pharmacological postconditioning using lactic acid in ischemia-reperfusion of the myocardium. In the course of the study, it was found that neutral lactate, after being administered into the blood flow of animals at a dose of 10 mg/kg 25 minutes after the onset of reperfusion, leads to a decrease in the infarct size of the left ventricle of the myocardium in old rats. Pharmacological postconditioning using lactate is not effective in reducing the duration of cardiac arrhythmias in ischemia-reperfusion of the myocardium in old rats; however, there is a tendency to reduce the incidence of reperfusion arrhythmias and the total duration of cardiac arrhythmias. The obtained data suggest that the presence of such a risk factor for cardiovascular diseases as old age is not a criterion to exclude the use of pharmacological postconditioning with lactate as a way to reduce ischemia and reperfusion injury of myocardium.

Keywords: pharmacological postconditioning, ischemia, reperfusion, cardioprotective efficiency, the infarct-limiting efficiency, antiarrhythmic efficiency, hyperlactatemia, lactic acid, old rats, old age

For citation. Chepelev S. N., Vismont F. I., Goubkin S. V., Maslov L. N. The influence of old age on cardioprotective efficiency of pharmacological postconditioning using lactic acid in ischemia-reperfusion of the myocardium in experiment. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2021, vol. 65, no. 2, pp. 207–216 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2021-65-2-207-216>

Введение. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда, являются одной из наиболее частых причин смертности во всем мире, в том числе и в Республике Беларусь. Во всем мире частота случаев смерти от данной группы заболеваний с каждым годом продолжает расти. На ИБС, как наиболее распространенную причину смерти в мире, приходится 16 % от общего числа смертей. Наибольший рост смертности в период с 2000 г. пришелся именно на это заболевание: к 2019 г. смертность от него возросла более чем на 2 млн случаев и достигла 8,9 млн случаев [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 [2–4].

В 2003 г. Z. Q. Zhao и соавт. сообщили, что механическое (ишемическое) посткондиционирование (ПостК), состоящее из коротких прерывистых циклов ишемии, чередующихся с реперфузией, после продолжительной острой ишемии миокарда может смягчить последствия реперфузионного повреждения [5]. За последнее десятилетие данные ряда фундаментальных научных и клинических исследований подтвердили, что ишемическое ПостК является эффективным методом снижения реперфузионного повреждения [3–6].

В последние годы объектом повышенного интереса ведущих мировых исследователей в области экспериментальной и клинической кардиологии являются кардиопротекторные (противоишемический и антиаритмический) эффекты дистантного ишемического пре- (ДИПреК) и посткондиционирования (ДИПостК), которые воспроизводятся ишемией конечностей, осуществляемой до и после острой ишемии миокарда соответственно [4; 7; 8].

Для эффективного применения любого варианта прекодиционирования (ПреК) (локального или дистантного) как меры профилактической кардиопротекции необходимо точно знать, когда наступит ишемия, требующая защиты миокарда. Но поскольку это практически невозможно, то мощный кардиопротекторный потенциал ПреК, как правило, клинически не используется. Следовательно, ишемическое ПостК, особенно ДИПостК, имеющее несомненное преимущество перед различными вариантами ПреК, можно успешно применять в клинической практике наряду с другими рекомендациями. Во-первых, это чрезвычайно безопасно и дешево, а также малоинвазивно; во-вторых, его можно применять при оказании скорой медицинской 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 конди-

онирования, и особенно, ДИПостК при ишемии-реперфузии миокарда, все еще далеки от полного понимания [2–4; 6; 9].

Перспективным направлением исследований в последние годы стало фармакологическое ПостК, которое возникло как потенциальная альтернатива механическому ПостК. Необходимо принять во внимание следующие два факта. Во-первых, гипоперфузия, ишемия органов и тканей приводят к повышению в крови уровня молочной кислоты (лактата), которая оказывает коронарное сосудорасширяющее действие за счет выделения эндотелием сосудов монооксида азота [10], способна ингибировать перекисное окисление липидов и свободнорадикальные процессы [11], выраженность которых при реперфузии возрастает. Во-вторых, лактат может использоваться тканями и, особенно, миокардом после гипоксии в большей степени, чем глюкоза [12]. На основании вышеизложенного полагаем, что повышенный уровень лактата в крови (гиперлактатемия) сможет уменьшить реперфузионное повреждение миокарда, а соответственно, подтвердить выдвинутое нами предположение об его участии в реализации кардиопротекторных эффектов ДИПостК. Так, по результатам ранее проведенных нами исследований было установлено, что повышенный уровень молочной кислоты в крови инициирует кардиопротекторный эффект ДИПостК, а фармакологическое ПостК с помощью лактата повторяет преимущества ДИПостК [13; 14].

В клинической практике необходимость защиты миокарда от повреждения, вызванного ишемией и реперфузией, чаще всего необходима пациентам с различными факторами риска ССЗ, к числу которых относится и пожилой возраст [15]. Доля пожилых людей в общей численности населения постоянно увеличивается. Так, согласно данным издания «World Population Prospects: The 2019 Revision», к 2050 г. каждый шестой человек в мире будет старше 65 лет (16 %), по сравнению с каждым 11-м в 2019 г. (9 %).

Принимая во внимание тот факт, что с возрастом в организме происходят значительные морфофункциональные и биохимические изменения, были основания полагать, что возрастные изменения органов и тканей могут оказывать существенное влияние на кардиопротекторную эффективность фармакологического ПостК у старых крыс.

В то же время в современной литературе отсутствуют сведения, касающиеся изучения инфаркт-лимитирующей и антиаритмической эффективности фармакологического ПостК с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда у крыс в условиях наличия такого сопутствующего фактора риска ССЗ, как пожилой возраст.

Цель исследования – экспериментально проверить влияние пожилого возраста на воспроизводимость кардиопротекторной эффективности фармакологического ПостК с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на 36 старых (стар) нелинейных белых крысах-самцах массой 425 ± 25 г, возрастом 24 ± 1 мес. Старые животные были разделены на 2 группы: 1-я – ишемия-реперфузия миокарда у старых особей (И/Р), которым выполнялась 30-минутная острая ишемия миокарда с последующей 120-минутной реперфузией ($n = 19$); 2-я – фармакологическое посткондиционирование с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда у старых особей (И/Р + ФПостК), которым выполнялась 30-минутная острая ишемия миокарда с последующей 120-минутной реперфузией, а также через 25 мин от начала реперфузии вводили в левую общую яремную вену 0,5 мл 40 мМоль нейтрализованного раствора молочной кислоты (L-(+)-Lactic acid, ≥ 98 %, Sigma-Aldrich, США) ($n = 17$).

Эксперименты выполнялись в соответствии с международными и национальными этическими нормами обращения с лабораторными животными. 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 животных. 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.

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 (Harvard, Великобритания) с частотой дыхания 56–60 в минуту и дыхательным объемом 1,0–1,2 мл/100 г массы тела животного. 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 мин, является достаточной для формирования зоны некроза миокарда, составляющей около 50 % от зоны риска [4; 7]. Окклюзия артерии 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; 7].

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 (АД_{ср}), частота сердечных сокращений (ЧСС), двойное произведение (ДП). АД_{ср} 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 фармакологического ПостК подсчитывалась общая длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной острой коронарной окклюзии – фибрилляции желудочков (ФЖ), пароксизмальной желудочковой тахикардии (ПЖТ), парной желудочковой экстрасистолии, желудочковой экстрасистолии по типу бигеминии, также оценивалось наличие реперфузионных нарушений сердечного ритма.

Критериями исключения животных из опытов являлись ЧСС < 300 уд/мин до начала эксперимента и АД_{ср} < 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. Зону риска определяли как зону, не окрашенную в синий цвет. Затем сердце извлекали и отделяли от него левый желудочек. После замораживания в морозильной камере (при –20 °С в течение 30 мин) левый желудочек разрезали на 6 поперечных срезов. Срезы взвешивали и затем сканировали при помощи сканера Epson с обеих сторон.

При помощи компьютерной планиметрии с использованием программы Adobe Photoshop CC 2017 для каждого среза определяли отношение средней площади зоны риска в каждом срезе ($\bar{S}_{\text{риска}}$) к средней площади всего среза ($\bar{S}_{\text{среза}}$). Массу зоны риска в каждом срезе ($m_{\text{риска}}$) вычисляли по формуле

$$m_{\text{риска}} = \frac{\bar{S}_{\text{риска}} m_{\text{среза}}}{\bar{S}_{\text{среза}}},$$

где $\bar{S}_{\text{риска}}$ – средняя площадь зоны риска в каждом срезе; $m_{\text{среза}}$ – масса всего среза; $\bar{S}_{\text{среза}}$ – средняя площадь всего среза.

Для расчета общей зоны риска (Зона_{риска} (%)) использовали следующую формулу:

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

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 для каждого среза миокарда левого желудочка определяли отношение средней площади зоны некроза в каждом срезе ($\bar{S}_{\text{некроза}}$) к средней площади всего среза ($\bar{S}_{\text{среза}}$). Массу зоны некроза ($m_{\text{некроза}}$) для каждого отдельного среза вычисляли по формуле

$$m_{\text{некроза}} = \frac{\bar{S}_{\text{некроза}} m_{\text{среза}}}{\bar{S}_{\text{среза}}},$$

где ($\bar{S}_{\text{некроза}}$) – средняя площадь зоны некроза в каждом срезе; $m_{\text{среза}}$ – масса всего среза; $\bar{S}_{\text{среза}}$ – средняя площадь всего среза.

Для расчета общей зоны некроза (Зона_{некроза} (%)) в миокарде левого желудочка крыс использовали формулу

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

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 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, ≥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 обеспечить уровень лактата в крови, близкий к тому, что имел место после ишемии конечностей – окклюзия (15 мин) обеих бедренных артерий [13; 14].

Определение уровня лактата в цельной крови, взятой из левой общей яремной вены, осуществлялось при помощи анализатора Lactate Pro 2 (Arkray, Япония) малообъемным методом с использованием тест-полосок для биохимических исследований (Lactate Pro 2 Test Strip, Arkray, Япония).

Полученные в исследовании результаты анализировали с использованием программы Statistica 13.3. 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 при их параметрическом распределении представляли в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Для оценки статистической значимости различий данных в случае их непараметрического распределения использовали критерий Краскала–Уоллиса и тест множественных сравнений Данна. При непараметрическом распределении результаты исследования были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля). Уровень $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимый.

Результаты и их обсуждение. Выживаемость старых животных после острой коронарной окклюзии составила 61,1 % (14 крыс из 36 погибли в период острой ишемии миокарда и реперфузии). При этом в группе И/Р выживаемость животных составила 52,6 %, а в группе И/Р + ФПостК – 70,6 %. Таким образом, количество животных в экспериментальных группах с учетом их выживаемости стало следующим: И/Р – 10 крыс, И/Р + ФПостК – 12 крыс.

Во всех изучаемых группах крыс АД_{ср} и ЧСС на протяжении эксперимента статистически значимо не изменялись по сравнению с их исходными значениями (таблица).

Изменение показателей гемодинамики на протяжении эксперимента у старых животных

Changes in hemodynamic parameters during the experiment in old animals

Экспериментальная группа Experimental group		Контроль (И/Р), $n = 10$ Control, $n = 10$	Опыт (И/Р + ФПостК), $n = 12$ Test, $n = 12$
До начала ОИМ	АД _{ср}	88 \pm 4	87 \pm 5
	ЧСС	446 \pm 16	439 \pm 18
Начало ОИМ	АД _{ср}	69 \pm 5	71 \pm 4
	ЧСС	407 \pm 27	404 \pm 17
Начало реперфузии	АД _{ср}	73 \pm 4	74 \pm 5
	ЧСС	405 \pm 33	399 \pm 35
30' реперфузии	АД _{ср}	75 \pm 5	77 \pm 5
	ЧСС	400 \pm 26	403 \pm 29
60' реперфузии	АД _{ср}	76 \pm 5	78 \pm 4
	ЧСС	397 \pm 24	406 \pm 21
90' реперфузии	АД _{ср}	78 \pm 5	80 \pm 4
	ЧСС	390 \pm 29	416 \pm 24
120' реперфузии	АД _{ср}	79 \pm 5	81 \pm 5
	ЧСС	386 \pm 27	421 \pm 21

У крыс в течение первых минут после окклюзии ЛКА отмечалось статистически незначимое, кратковременное (3–5 мин) снижение АД_{ср} примерно на 15–20 мм рт. ст. В дальнейшем на протяжении эксперимента АД_{ср} в группах старых крыс оставалось относительно стабильным по сравнению с исходным значением ($p > 0,05$). В течение первых минут после начала острой ишемии миокарда имело место снижение ЧСС ($p > 0,05$). В последующем, на протяжении эксперимента в группе И/Р отмечалось дальнейшее постепенное снижение ЧСС по сравнению с ее исходным значением ($p > 0,05$), в то время как в группе И/Р + ФПостК данный показатель оставался относительно стабильным.

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 изучении антиаритмической эффективности фармакологического ПостК с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда были получены следующие результаты про-

должительности аритмий в исследуемых группах крыс: И/Р – 81 (51; 173); И/Р + ФПостК – 97 (66; 154) (рис. 1).

В ходе исследования также установлено, что в группе И/Р в период острой коронарной окклюзии у 8 из 10 крыс отмечалась ФЖ, а ПЖТ имела место у 9 крыс. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались у 9 животных данной группы. В группе И/Р + ФПостК в период острой коронарной окклюзии у 11 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а ПЖТ имела место у 10 крыс. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались у 7 животных данной группы.

Таким образом, длительность ишемических нарушений сердечного ритма в исследуемых группах старых животных с фармакологическим ПостК при помощи лактата сопоставима с таковой в группах контроля, что вполне объяснимо, учитывая то, что фармакологическое ПостК и введение животным через 25 мин от начала реперфузии нейтрализованного лактата не могли оказывать влияния на выраженность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной ОИМ. Тем не менее, в группах фармакологического ПостК с помощью лактата имеется тенденция к снижению частоты встречаемости реперфузионных нарушений ритма и общей длительности нарушений сердечного ритма по сравнению с аналогичными контрольными группами без применения лактата.

При изучении инфаркт-лимитирующего эффекта фармакологического ПостК при ишемии-реперфузии миокарда у старых животных статистически значимых различий между анализируемыми группами крыс по показателю размера зоны риска в миокарде левого желудочка не выявлено. Так, ишемическая зона в группе И/Р составила 55 ± 3 %, а в группе И/Р + ФПостК – 53 ± 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 размер зоны некроза в миокарде левого желудочка у животных в группе И/Р составил 47 ± 5 %. После внутривенного введения старым животным лактата (10 мг/кг), которое осуществлялось через 25 мин после начала реперфузии, при ишемии и реперфузии миокарда в левом желудочке формировался следующий размер зон некроза – 34 ± 4 % (рис. 2).

Следовательно, в группе старых животных, в которой на 25-й минуте реперфузии миокарда осуществлялось внутривенное введение нейтрализованного лактата в дозе 10 мг/кг, было установлено статистически значимое снижение размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка. Таким образом, полученные данные свидетельствуют в пользу выраженного инфаркт-лимити-

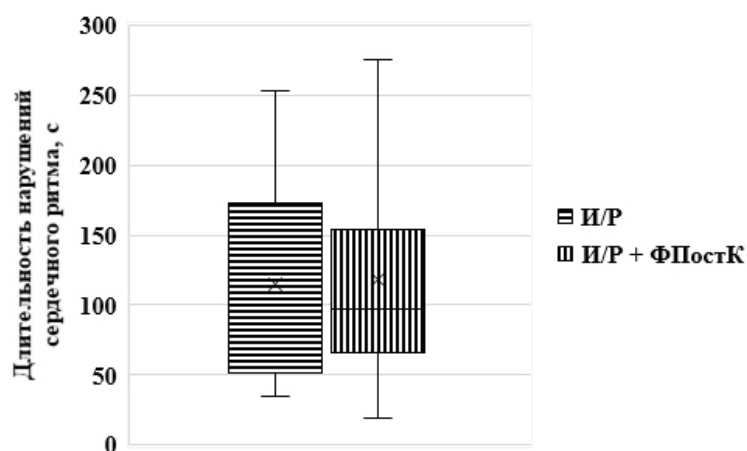


Рис. 1. Длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии миокарда у старых животных в исследуемых группах

Fig. 1. Duration of cardiac arrhythmias during 30-minute ischemia and 120-minute reperfusion of myocardium in old animals in experimental groups

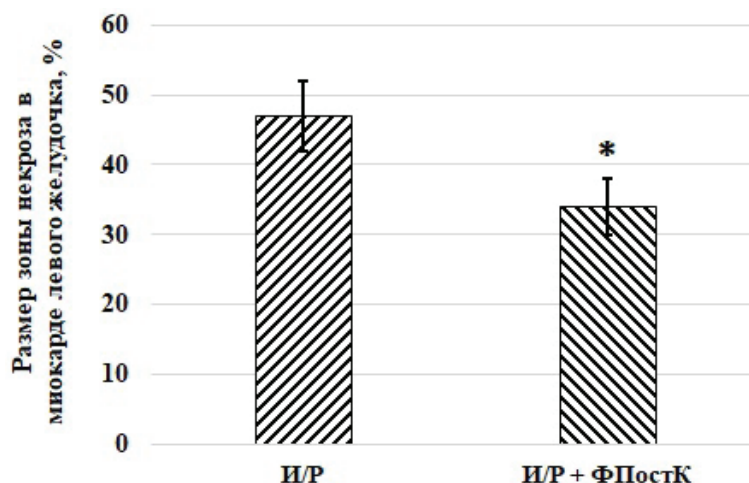


Рис. 2. Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка в исследуемых группах старых животных. Статистически значимые отличия размеров зоны некроза в группе I/R + FPostC по сравнению с группой I/R: * – $p < 0,05$

Fig. 2. Sizes of the area at necrosis in the left ventricular of myocardium in experimental groups of old animals. Statistically significant differences in the size of the area at necrosis in the group I/R + FPostC compared with the group I/R: * – $p < 0,05$

рующего эффекта фармакологического ПостК с помощью лактата при острой коронарной недостаточности у старых крыс.

Заключение. Выявлено, что нейтральный лактат после введения в кровоток животным в дозе 10 мг/кг через 25 мин после начала реперфузии приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка у старых крыс. Фармакологическое посткондиционирование с помощью лактата не эффективно в плане снижения длительности нарушений сердечного ритма при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс, однако имеется тенденция к снижению частоты встречаемости реперфузионных нарушений ритма и общей длительности нарушений сердечного ритма. Полученные данные дают основания полагать, что наличие такого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, как пожилой возраст не является критерием для исключения применения фармакологического посткондиционирования с помощью лактата в качестве способа уменьшения ишемических и реперфузионных повреждений миокарда.

Полученные знания о биохимических механизмах кардиопротекторной эффективности дистантного ишемического посткондиционирования послужат научным обоснованием для дальнейшей разработки новых подходов к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний, патогенез которых связан с недостаточным кровоснабжением миокарда и тканевой гипоксии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Список использованных источников

1. The top 10 causes of death [Electronic resource]: World Health Organization. – Mode of access: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. – Date of access: 10.02.2021.
2. 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. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-1-50-62>
3. 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.
4. Heusch, G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning / G. Heusch // Circulation Research. – 2015. – Vol. 116. – P. 674–699. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305348>
5. 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. – P. H579–H588. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01064.2002>
6. 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>

7. 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>
8. 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. 784–90. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000447>
9. Висмонт, Ф. И. Периферические М-холинореактивные системы в реализации инфаркт-лимитирующего 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>
10. Чепелев, С. Н. О значимости монооксида азота в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс / С. Н. Чепелев, Ф. И. Висмонт // *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук*. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 353–364. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-3-353-363>
11. Free radical scavenging and antioxidant effects of lactate ion: an *in vitro* study / C. Groussard [et al.] // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2000. – Vol. 89, N 1. – P. 169–175. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.169>
12. Ichai, C. Lactate and acute heart failure syndrome: in the book acute heart failure / C. Ichai, X. Leverve, J. C. Orban // *Acute Heart Failure / eds. by A. Mebazaa [et al.]*. – London, 2008. – P. 768–780. https://doi.org/10.1007/978-1-84628-782-4_70
13. 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>
14. Чепелев, С. Н. Инфаркт-лимитирующая эффективность фармакологического посткондиционирования с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте / С. Н. Чепелев, Ф. И. Висмонт // *Мед. журн.* – 2021. – № 1 (75). – С. 104–109.
15. Ageing, sex, and cardioprotection / M. Ruiz-Meana [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 177, N 23. – P. 5270–5286. <https://doi.org/10.1111/bph.14951>

References

1. *The top 10 causes of death. World Health Organization*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed 10.02.2021).
2. Bautin A. E., Karpova L. I., Marichev A. O., Tashkhanov D. M., Naumenko V. S., Galagudza M. M. Cardioprotective effects of ischemic conditioning: current concepts of mechanisms, experimental evidence, clinical implementation. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*, 2016, vol. 3, no. 1, pp. 50–62 (in Russian). <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-1-50-62>
3. Shlyakhto 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. 75–101 (in Russian).
4. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre, post, and remote conditioning. *Circulation Research*, 2015, vol. 116, pp. 674–699. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305348>
5. Zhao Z.-Q., Corvera J. S., Halcos 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, pp. H579–H588. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01064.2002>
6. 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>
7. 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 (in Russian). <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.064923>
8. 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>
9. Vismont F. I., Chepelev S. N., Jushkevich P. F. Peripheral M-choline-reactive systems in the infarct-limited effect implementation of remote ischemic postconditioning during ischemia-reperfusion of myocardium in experiment. *Vestsi Natsyyanal'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>
10. Chepelev S. N., Vismont F. I. Significance of nitrogen monoxide in the implementation of the infarctlimiting effect of remote ischemic postconditioning in myocardial ischemia-reperfusion in young and old rats. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 353–364 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-3-353-363>
11. 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 (1985)*, 2000, vol. 89, no. 1, pp. 169–175. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.169>

12. Ichai C., Leverve 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

13. 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>

14. Chepelev S. N., Vismont F. I. Infarct-limiting efficiency of pharmacological postconditioning using lactic acid in the experiment of myocardial ischemia-reperfusion. *Meditsinskiy zhurnal = Medical Journal*, 2021, no. 1 (75), pp. 104–109 (in Russian).

15. Ruiz-Meana M., Boengler K., Garcia-Dorado D., Hausenloy D. J., Kaambre T., Kararigas G., Perrino C., Schulz R., Ytrehus K. Ageing, sex, and cardioprotection. *British Journal of Pharmacology*, 2020, vol. 177, no. 23, pp. 5270–5286. <https://doi.org/10.1111/bph.14951>

Информация об авторах

Чепелев Сергей Николаевич – ст. преподаватель. Белорусский государственный медицинский университет (пр. 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. 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.

Маслов Леонид Николаевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории. Томский национальный исследовательский медицинский центр (ул. Киевская, 111А, 634012, Томск, Российская Федерация). E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

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

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

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

Maslov Leonid N. – D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Laboratory. Tomsk National Research Medical Center (111A, Kievskaya Str., 634012, Tomsk, Russian Federation). E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.