

УДК 616.127-005-085-092.9:616.153

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.3 EDN: MDQAQS

**ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ L-ЛАКТАТА ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ТРАНЗИТОРНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ**  
**© Чепелев С.Н.<sup>1</sup>, Висмонт Ф.И.<sup>1</sup>, Губкин С.В.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83<sup>2</sup>Институт физиологии НАН Беларуси, Республика Беларусь, 220072, Минск, ул. Академическая, 28*Резюме*

**Цель.** Выяснить инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования (ПостК) с помощью L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях транзиторной гиперхолестеринемии (ГХЕ).

**Методика.** Исследование проведено на 96 наркотизированных белых крысах-самцах. Животные были разделены на 8 групп: Контроль<sub>молод</sub> и Контроль<sub>стар</sub> – молодые/старые крысы, которым осуществлялась 30 минутная ишемия миокарда с последующей 120 минутной реперфузией; Лактат<sub>молод</sub> и Лактат<sub>стар</sub> – молодые/старые крысы, которым через 25 мин от начала реперфузии осуществлялось ПостК с помощью L-лактата в дозе 10 мг/кг; ОМ+Лактат<sub>молод</sub> и ОМ+Лактат<sub>стар</sub> – молодые/старые крысы, которым интрагастрально вводили оливковое масло (ОМ) в дозе 10 мл/кг 1 раз в сутки в течение 10 дней; ГХЕ+Лактат<sub>молод</sub> и ГХЕ+Лактат<sub>стар</sub> – молодые/старые крысы с транзиторной ГХЕ, которым интрагастрально вводили 10% раствор холестерина на ОМ в дозе 10 мл/кг 1 раз в сутки в течение 10 дней. После реперфузии сердце извлекали и с помощью компьютерной планиметрии изучали размеры зоны риска/зоны некроза в миокарде левого желудочка.

**Результаты.** Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка у животных в исследуемых группах были следующими: Контроль<sub>молод</sub> составил 45±4%, Контроль<sub>стар</sub> – 47±5%, Лактат<sub>молод</sub> – 33±3% ( $p<0,05$ ), Лактат<sub>стар</sub> – 35±4% ( $p<0,05$ ), ОМ+Лактат<sub>молод</sub> – 35±3% ( $p<0,05$ ), ОМ+Лактат<sub>стар</sub> – 37±5% ( $p<0,05$ ), ГХЕ+Лактат<sub>молод</sub> – 42±5%, ГХЕ+Лактат<sub>стар</sub> – 44±4%.

**Заключение.** Выявлено, что ПостК с помощью L-лактата в дозе 10 мг/кг, осуществляемое через 25 минут после начала реперфузии, приводит к уменьшению размера зоны инфаркта у молодых и старых крыс. В тоже время ПостК с помощью L-лактата не влияет на соотношение зона инфаркта/зона риска у молодых и старых крыс с транзиторной ГХЕ.

**Ключевые слова:** кардиопротекция, инфаркт-лимитирующий эффект, зона некроза, зона риска, L-лактат; транзиторная гиперхолестеринемия

**INFARCTION-LIMITING EFFECT OF L-LACTATE DURING ISCHEMIA-REPERFUSION OF MYOCARDIUM IN YOUNG AND OLD RATS UNDER CONDITIONS OF TRANSIENT HYPERCHOLESTEROLEMIA****Chepelev S.N.<sup>1</sup>, Vismont F.I.<sup>1</sup>, Goubkin S.V.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Republic of Belarus, 220116, Minsk, Dzerzhinsky Ave., 83<sup>2</sup>Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus, 220072, Minsk, st. Academic, 28*Abstract*

**Objective.** To elucidate the infarct-limiting effect of postconditioning (PostC) with L-lactate in ischemia-reperfusion of myocardium in young and old rats under conditions of transient hypercholesterolemia (HCE).

**Methods.** The study was carried out on 96 anesthetized male white rats. Animals were divided into 8 groups: Control<sub>young</sub> and Control<sub>old</sub> – young/old rats that underwent 30 min myocardial ischemia followed by 120 min reperfusion; Lactate<sub>young</sub> and Lactate<sub>old</sub> – young/old rats, which after 25 min from the start of reperfusion, received PostC with L-lactate at a dose of 10 mg/kg; OO+Lactate<sub>young</sub> and OO+Lactate<sub>old</sub> –

young/old rats that were intragastrically injected with olive oil (OO) at a dose of 10 ml/kg once a day for 10 days; HCE+Lactate<sub>young</sub> and HCE+Lactate<sub>old</sub> – young/old rats with transient HCE, which were intragastrically injected with a 10% solution of cholesterol per OO at a dose of 10 ml/kg once a day for 10 days. After reperfusion, the heart was removed and the size of the area at risk/necrosis area in the myocardium of the left ventricle was studied using computer planimetry.

**Results.** The size of the zone of necrosis in the myocardium of the left ventricle in animals in the studied groups was as follows: Control<sub>young</sub> was 45±4%, Control<sub>old</sub> – 47±5%, Lactate<sub>young</sub> – 33±3% ( $p<0.05$ ), Lactate<sub>old</sub> – 35±4% ( $p<0.05$ ), OO+Lactate<sub>young</sub> – 35±3% ( $p<0.05$ ), OO+Lactate<sub>old</sub> – 37±5% ( $p<0.05$ ), HCE+Lactate<sub>young</sub> – 42±5%, HCE+Lactate<sub>old</sub> – 44±4%.

**Conclusion.** It was revealed that PostC with L-lactate at a dose of 10 mg/kg, carried out 25 minutes after the start of reperfusion, leads to a decrease in infarct size in young and old rats. At the same time, PostC with L-lactate does not affect the ratio of infarction zone/risk zone in young and old rats with transient HCE.

*Key words:* cardioprotection, infarction-limiting effect, necrosis area, area at risk, L-lactate; transient hypercholesterolemia

## Введение

Поиск новых эффективных методов предотвращения или уменьшения реперфузионного повреждения миокарда и выяснение механизмов регуляции толерантности сердца к патогенному действию реперфузии является актуальной задачей экспериментальной и клинической медицины [1, 2].

L-лактат оказывает сосудорасширяющее действие на коронарные сосуды за счет выделения эндотелием сосудов монооксида азота (NO) [10], а также способен ингибировать перекисное окисление липидов и свободнорадикальные процессы [8], выраженность которых при реперфузии возрастает, и может использоваться тканями, особенно миокардом, после гипоксии в большей степени, чем глюкоза [3], следовательно, были основания полагать, что повышенный уровень L-лактата в крови (гиперлактатемия) может способствовать уменьшению ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. Так, нами было показано, что ишемия/реперфузия задних конечностей крыс, которая осуществляется при дистантном ишемическом посткондиционировании миокарда, приводит к увеличению в крови уровня L-лактата и повышению толерантности сердца к реперфузионному повреждению [4].

В клинической практике необходимость защиты миокарда от повреждения, вызванного ишемией и реперфузией, чаще всего необходима пациентам с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, к числу которых относятся пожилой возраст, гиперхолестеринемия (ГХЕ), а также их сочетание.

Цель исследования – экспериментально проверить кардиопротекторную эффективность ПостК с помощью L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях транзиторной ГХЕ.

## Методика

Исследование проведено на 96 наркотизированных нелинейных белых крысах-самцах, разделенных на две возрастные группы: 48 молодых (молод) крыс массой 200–220 г в возрасте 4±1 мес. и 48 старых (стар) крыс массой 400–450 г в возрасте 24±1 мес. С целью изучения инфаркт-лимитирующей эффективности ПостК с помощью L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс с и без транзиторной ГХЕ были использованы экспериментальные группы, представленные в табл. 1.

Эксперименты проводились в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными, а также руководствуясь требованиями директив Европарламента и Совета Европейского союза (2010/63/EU), регулирующих использование животных в научных целях.

Животные содержались в условиях вивария Белорусского государственного медицинского университета в соответствии с нормативами индивидуального размещения.

Таблица 1. Характеристика экспериментальных групп для изучения посткондиционирования с помощью L-лактата у молодых и старых крыс с и без транзиторной ГХЕ

№ п/п	Название группы, количество животных	Характеристика экспериментальной группы животных
1	Контроль <sub>молод</sub> (n = 12)	Группа молодых крыс, у которых моделировалась ишемия (30 минут) и последующая реперфузия (120 минут) миокарда
2	Контроль <sub>стар</sub> (n = 12)	Группа старых крыс, у которых моделировалась ишемия (30 минут) и последующая реперфузия (120 минут) миокарда
3	Лактат <sub>молод</sub> (n = 12)	Группа молодых крыс, у которых моделировалась ишемия (30 минут) миокарда с последующей реперфузией (120 минут), а также на 25-й минуте реперфузии выполнялось введение в левую общую яремную вену L-лактата в дозе 10 мг/кг
4	Лактат <sub>стар</sub> (n = 12)	Группа старых крыс, у которых моделировалась ишемия (30 минут) миокарда с последующей реперфузией (120 минут), а также на 25-й минуте реперфузии выполнялось введение в левую общую яремную вену L-лактата в дозе 10 мг/кг
5	ОМ+Лактат <sub>молод</sub> (n = 12)	Группа молодых крыс, которым на протяжении 10 дней 1 раз в сутки интрагастрально с помощью зонда вводили оливковое масло (ОМ) в дозе 10 мл/кг с последующей ишемией-реперфузией миокарда, а через 25 мин от начала реперфузии – L-лактат в дозе 10 мг/кг в левую общую яремную вену
6	ОМ+Лактат <sub>стар</sub> (n = 12)	Группа старых крыс, которым на протяжении 10 дней 1 раз в сутки интрагастрально с помощью зонда вводили оливковое масло (ОМ) в дозе 5 мл/кг с последующей ишемией-реперфузией миокарда, а через 25 мин от начала реперфузии – L-лактат в дозе 10 мг/кг в левую общую яремную вену
7	ГХЕ+Лактат <sub>молод</sub> (n = 12)	Группа молодых крыс, которым на протяжении 10 дней 1 раз в сутки интрагастрально с помощью зонда вводили 10% раствор холестерина (Sigma-Aldrich, США) на ОМ в дозе 10 мл/кг с последующей ишемией-реперфузией миокарда, а через 25 мин от начала реперфузии – L-лактат в дозе 10 мг/кг в левую общую яремную вену
8	ГХЕ+Лактат <sub>стар</sub> (n = 12)	Группа старых крыс, которым на протяжении 10 дней 1 раз в сутки интрагастрально с помощью зонда вводили 20%-ный раствор холестерина (Sigma-Aldrich, США) на ОМ в дозе 5 мл/кг с последующей ишемией-реперфузией миокарда, а через 25 мин от начала реперфузии – L-лактат в дозе 10 мг/кг в левую общую яремную вену

Для наркотизации животных применяли тиопентал натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно с последующей внутривенной инфузией в левую общую яремную вену поддерживающей дозы 10 мг/кг/час с помощью инъекционного насоса В. Braun (Германия). Адекватность выполненной общей анестезии оценивалась по отсутствию рефлекторного отдергивания задней конечности животного на укол. Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом через трахеостому при помощи аппарата искусственной вентиляции легких Harvard Rodent Ventilator (model 683) (Harvard, США) с частотой дыхания 56-60 в минуту. В ходе экспериментов непрерывно регистрировались ЭКГ во II стандартном отведении и системное АД, полученные при этом данные обрабатывались с помощью компьютерной программы Spike 4 (Великобритания).

С целью моделирования острой коронароокклюзии у наркотизированных животных вскрывали грудную клетку в IV межреберном промежутке слева. После периода 15-минутной стабилизации гемодинамики крысам всех экспериментальных групп выполняли 30-минутную окклюзию передней нисходящей ветви левой коронарной артерии (ЛКА) путем механического ее пережатия при помощи лигатуры. Реперфузия миокарда составляла 120 минут.

Для подтверждения транзиторной ГХЕ у животных с помощью анализатора A25 Random Access Analyzer (BioSystems S.A., Испания) определяли содержание триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (ОХ) в сыворотке крови через 24 ч после последнего введения холестерина либо ОМ.

В ходе эксперимента регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении. На протяжении эксперимента у животных изучались следующие показатели гемодинамики: среднее артериальное давление (АД<sub>ср</sub>) (мм рт. ст.) и частота сердечных сокращений (ЧСС) (уд/мин). АД<sub>ср</sub> рассчитывали как АД диастолическое + 1/3(АД систолическое – АД диастолическое). 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 миокарда, а также каждые 30 минут в течение периода реперфузии.

Зону риска выявляли с помощью внутривенного введения 0,5 мл 5% раствора Эванса синего (Sigma-Aldrich, США). Для идентификации зоны некроза срезы сердца помещали в 1%-й раствор 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида на 15 мин при температуре 37,0°C и 24 часа инкубировали в

10% растворе формалина, после чего сканировали повторно с обеих сторон. Жизнеспособный миокард окрашивался в кирпично-красный цвет, а некротизированная ткань была бледно-желтой. При помощи компьютерной планиметрии и взвешивания срезов миокарда левого желудочка определяли соотношение зоны инфаркта и зоны риска.

Для оценки антиаритмической эффективности подсчитывалась общая длительность нарушений сердечного ритма во время острой ишемии миокарда и последующей реперфузии.

Изучение кардиопротекторной эффективности L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда проводилось у животных, которым через 25 мин от начала реперфузии вводили в левую общую яремную вену 0,5 мл 40 мМоль нейтрализованного раствора L-(+)-молочной кислоты (Sigma-Aldrich, США), т. е. в дозе 10 мг/кг. Для изготовления нейтрализованного L-лактата молочную кислоту растворяли в 0,9 %-ном растворе NaCl с последующим доведением pH до 7,4 с помощью NaOH.

Доза L-лактата (10 мг/кг) была выбрана нами с целью обеспечить уровень L-лактата в крови близкий к тому, что имел место после 15-минутного наложения зажимов на обеих бедренных артериях, что имеет место во время дистантного ишемического посткондиционирования [4].

Полученные в исследовании результаты анализировались с использованием стандартных пакетов статистических программ Statistica 13.3 и GraphPad Prism 9. В работе использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с использованием тестов множественных сравнений Данна и Бонферрони, при этом результаты представлялись в виде: среднее±стандартная ошибка среднего ( $M \pm SEM$ ). Для оценки статистической значимости различий данных в случае их непараметрического распределения использовали критерий Крускала–Уоллиса и тест множественных сравнений Данна. В данном случае результаты были представлены в виде: медиана и интерквартильный размах ( $Me (Q1; Q3)$ ). Уровень  $p < 0,05$  рассматривался как статистически значимый.

## Результаты исследования

Результаты биохимического исследования содержания ТГ и ОХ в сыворотке крови у молодых крыс, которым в течение 10 дней интрагастрально 1 раз в сутки вводили ОМ в дозе 10 мл/кг, составило  $0,52 \pm 0,07$  и  $2,72 \pm 0,08$  ммоль/л соответственно. У молодых крыс после интрагастрального введения 1 раз в сутки на протяжении 10 дней 10 %-ного раствора холестерина (Sigma, США), приготовленного на ОМ, в дозе 10 мл/кг содержание ТГ и ОХ в сыворотке крови составило  $1,55 \pm 0,12$  и  $5,91 \pm 0,41$  ммоль/л ( $p < 0,01$  по сравнению с группой ОМ+Лактат<sub>молод</sub>) соответственно.

Содержание ТГ и ОХ в сыворотке крови у старых крыс без транзиторной ГХЕ, которым в течение 10 дней интрагастрально 1 раз в сутки вводили ОМ в дозе 5 мл/кг, составило  $0,98 \pm 0,11$  и  $2,81 \pm 0,10$  ммоль/л соответственно. У старых животных с ГХЕ, которым в течение 10 дней интрагастрально 1 раз в сутки вводили 20 %-ный раствор холестерина (Sigma, США), приготовленный на ОМ, в дозе 5 мл/кг, содержание ТГ и ОХ составило  $2,73 \pm 0,13$  и  $6,98 \pm 0,44$  ммоль/л ( $p < 0,01$  по сравнению с группой ОМ+Лактат<sub>стар</sub>) соответственно.

Во всех анализируемых группах старых и молодых крыс ЧСС на протяжении эксперимента статистически значимо не изменялась по сравнению с исходными значениями. Установлено, что во всех экспериментальных группах во время острой ишемии миокарда (ОИМ) имело место статистически значимое снижение показателя АД<sub>ср</sub> ( $p < 0,05$ ) по сравнению с его исходными значениями. В начале реперфузии в группах Контроль<sub>стар</sub>, Лактат<sub>стар</sub>, ОМ + Лактат<sub>молод</sub>, ОМ + Лактат<sub>стар</sub> и ГХЕ + Лактат<sub>молод</sub> ГХЕ + Лактат<sub>стар</sub> также имело место статистически значимое снижение показателя АД<sub>ср</sub> ( $p < 0,05$ ) по сравнению с его исходными значениями. Изменение показателей гемодинамики на протяжении эксперимента у старых и молодых крыс представлено в табл. 2.

При изучении антиаритмической эффективности L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и крыс с и без транзиторной ГХЕ были получены следующие результаты продолжительности аритмий в исследуемых группах: Контроль<sub>молод</sub> – 167 (49; 233); Контроль<sub>стар</sub> – 237 (128; 331); Лактат<sub>молод</sub> – 145 (27; 192); Лактат<sub>стар</sub> – 97 (66; 154); ОМ+Лактат<sub>молод</sub> – 153 (52; 208); ОМ+Лактат<sub>стар</sub> – 158 (72; 241); ГХЕ+Лактат<sub>молод</sub> – 105 (66; 192); ГХЕ+Лактат<sub>стар</sub> – 259 (143; 351) с. Таким образом, длительность ишемических нарушений сердечного ритма в исследуемых группах старых и молодых крыс, подвергнутых ПостК с помощью L-лактата, сопоставима с таковой в

группах контроля. Тем не менее, в группах ПостК с применением L-лактата отмечалась тенденция к снижению частоты встречаемости реперфузионных нарушений ритма и общей длительности нарушений сердечного ритма по сравнению с аналогичными показателями в контрольных группах без применения L-лактата.

Таблица 2. Изменение показателей гемодинамики у крыс в исследуемых группах на протяжении эксперимента

Показатели гемодинамики		Контроль		Лактат		ОМ+Лактат		ГХЕ+Лактат	
		Молод. (n = 12)	Стар. (n = 12)	Молод. (n = 12)	Стар. (n = 12)	Молод. (n = 12)	Стар. (n = 12)	Молод. (n = 12)	Стар. (n = 12)
До начала ОИМ	АД <sub>ср</sub>	81±5	88±5	82±3	87±5	82±4	90±5	80±4	90±6
	ЧСС	415±16	448±17	410±15	439±18	411±15	442±18	416±16	439±21
Начало ОИМ	АД <sub>ср</sub>	68±4*	70±5*	69±4*	71±4*	68±4*	75±4*	68±5*	74±5*
	ЧСС	430±14	408±24	434±16	404±17	435±18	412±20	437±19	437±24
Начало реперфузии	АД <sub>ср</sub>	75±5	73±4*	76±4	74±5*	75±3	76±6*	74±3	77±4*
	ЧСС	433±23	407±31	420±23	399±35	425±20	405±27	441±18	431±29
30' реперфузии	АД <sub>ср</sub>	77±4	76±5	75±4	77±5	74±4	76±5	73±4	79±5
	ЧСС	439±19	404±24	424±21	403±29	427±19	407±27	445±19	424±27
60' реперфузии	АД <sub>ср</sub>	76±5	78±6	78±5	78±4	77±5	77±5	75±5	78±4
	ЧСС	432±16	398±23	415±21	406±21	413±21	405±19	434±24	429±23
90' реперфузии	АД <sub>ср</sub>	78±4	78±5	78±4	80±4	77±4	79±5	77±5	81±5
	ЧСС	420±16	393±25	417±18	416±24	415±22	411±21	436±25	433±27
120' реперфузии	АД <sub>ср</sub>	80±5	79±5	80±3	81±5	79±5	80±4	79±4	82±4
	ЧСС	413±17	387±25	420±17	421±21	424±23	419±26	431±21	436±24

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

Установлено, что размер зоны некроза в миокарде левого желудочка у животных в группе Контроль<sub>молод</sub> составил 45±4%, а в группе Контроль<sub>стар</sub> – 47±5%. После внутривенного введения животным L-лактата (10 мг/кг), которое осуществлялось через 25 мин после начала реперфузии, у крыс при ишемии-реперфузии миокарда в левом желудочке формировались следующие размеры зон некроза: в группе Лактат<sub>молод</sub> – 33±3% ( $p < 0,05$  по сравнению с группой Контроль<sub>молод</sub>), а в группе Лактат<sub>стар</sub> – 35±4% ( $p < 0,05$  по сравнению с группой Контроль<sub>стар</sub>). Размер зоны некроза в группах молодых и старых животных, которым ежедневно интрагастрально с помощью зонда вводилось ОМ на протяжении 10 дней, а затем внутривенно вводился L-лактат, был следующим: в группе ОМ+Лактат<sub>молод</sub> – 35±3% ( $p < 0,05$  по сравнению с группой Контроль<sub>молод</sub>), а в группе ОМ+Лактат<sub>стар</sub> – 37±5% ( $p < 0,05$  по сравнению с группой Контроль<sub>стар</sub>). После 10-дневного введения молодым крысам 10%-ного раствора холестерина на ОМ в дозе 10 мг/кг, а старым животным – 20%-ного раствора холестерина на ОМ в дозе 5 мг/кг размер зоны некроза статистически значимо не отличался от исходного ( $p > 0,05$ ): в группе ГХЕ+Лактат<sub>молод</sub> – 42±5%, а в группе ГХЕ+Лактат<sub>стар</sub> – 44±4% (рис.).

Следовательно, полученные данные свидетельствуют об отсутствии инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК с помощью L-лактата у молодых и старых крыс с транзиторной ГХЕ. У молодых и старых крыс без транзиторной ГХЕ, напротив, воспроизводится выраженный инфаркт-лимитирующий эффект ПостК с помощью L-лактата.

## Обсуждение результатов

В последнее время в научной литературе начали появляться сведения о ранее неизвестных эффектах L-лактата. Так, в ряде исследований показано, что L-лактат участвует в регуляции метаболизма и играет ключевую роль в регулировании различных биологических процессов. Выявлено, что L-лактат постоянно образуется и используется в различных клетках организма в полностью аэробных условиях [6].

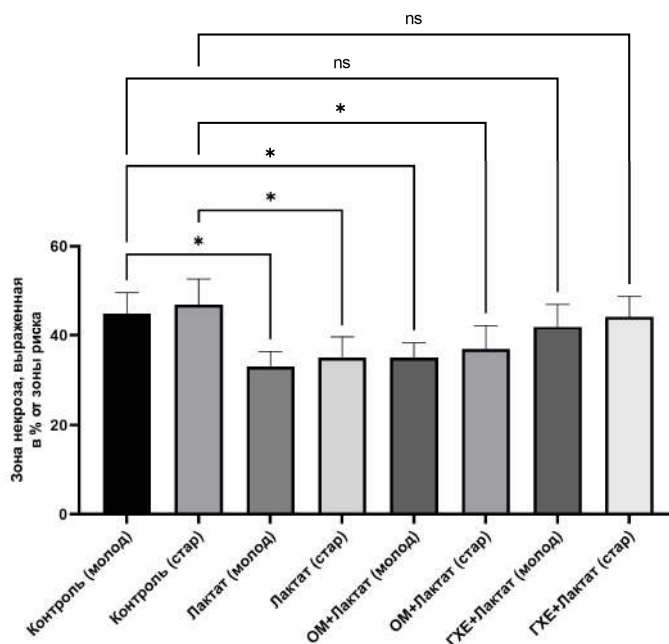


Рис. Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка в исследуемых группах. \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ); ns — различия не достоверны

L-лактат, перемещаясь между клетками-продуцентами и клетками-потребителями, выполняет по крайней мере три важные функции: является основным источником энергии, предшественником глюкозы в глюконеогенезе и сигнальной молекулой [6]. Концепции «лактатного челнока» описывают роль L-лактата в доставке окислительных и глюконеогенных субстратов, а также в передаче сигналов клетками [6]. В медицине давно принято считать, что повышение уровня L-лактата в крови коррелирует с тяжестью заболевания или травмы. Однако, имея в виду теорию «лактатного челнока», некоторые клиницисты теперь оценивают лактатемию как показатель «напряжения», а не как «стрессовый» биомаркер.

В современной литературе имеются также немногочисленные экспериментальные исследования, посвященные выяснению механизмов влияния лактата на сердечную деятельность. J. Zhang с соавт. в опытах на мышях показали, что лактат ускоряет поляризацию макрофагов M2, продуцирующих противовоспалительные цитокины, через сигнальный путь STAT3, а также оказывает кардиозащитное действие после инфаркта миокарда за счет улучшения фракции выброса и фракционного укорочения, снижения апоптоза кардиомиоцитов и увеличения плотности микрососудов в зоне ишемии [14].

Есть мнение, что во время покоя или физической нагрузки L-лактат является основным энергетическим субстратом для здорового сердца [6]. Фактически в качестве энергетического субстрата для сердца L-лактат предпочтительнее глюкозы и свободных жирных кислот [5]. Поэтому неудивительно, что лечение сердечной недостаточности продвигается в направлении предоставления экзогенного L-лактата для улучшения сердечной функции. В клинической практике в исследовании M. Nalos с соавт. показано, что инфузия полумолярного лактата натрия может улучшить работу сердца у пациентов с острой сердечной недостаточностью без какого-либо пагубного воздействия на функцию органов [11]. Кроме того, исследования T. Kouyama с соавт. показали, что ПостК с кровью, обогащенной лактатом, обеспечивает потенциальную кардиопротекцию у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, которым выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство [9]. Накапливаются данные, свидетельствующие о том, что L-лактат может быть многообещающим средством лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Согласно современным представлениям, размер очага некроза в миокарде зависит от множества факторов, в частности от длительности ишемии миокарда, состояния сосудистого русла, размера зоны риска, температуры тела, наличия сопутствующих заболеваний и нарушений обмена веществ, в том числе липидного обмена. Длительность ишемии миокарда и температура тела животных имели одинаковые значения во всех экспериментальных группах. Учитывая

непродолжительный период (10 дней) экспериментального моделирования транзиторной ГХЕ, маловероятно, что в стенке кровеносных сосудов крыс с ГХЕ произошли значимые морфологические изменения, связанные с вызванным нарушением липидного обмена. Кроме того, согласно литературным данным, потребление крысами богатой холестерином пищи в течение длительного периода времени не приводит к развитию атеросклеротических изменений в сосудах [7].

Выявлению возможной причины отсутствия инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК у экспериментальных животных с ГХЕ посвящено немало экспериментальных исследований. При этом большинство авторов указывают на повреждение различных компонентов RISK-киназного пути (The Reperfusion Injury Salvage Kinase), который инициируется при стимуляции рецепторов, связанных с G-белком (GPCRs), и имеет важное значение в реализации кардиопротекторных эффектов ПостК. Показано, что отсутствие инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК у животных с экспериментальной моделью ГХЕ сопровождается существенным снижением фосфорилирования киназы гликоген-синтазы 3 $\beta$ , а также Akt (протеинкиназа B), ERK (Extracellular signal-regulated kinases), p70 рибосомальной S6 киназы (p70S6K), а уровень фосфорилирования данных киназ у животных с нормальным уровнем холестерина в сыворотке крови был существенно выше по сравнению с таковым у животных с ГХЕ [13].

М. Sack с соавт. высказали предположение, что в условиях ГХЕ у экспериментальных животных отсутствие инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК при ишемии-реперфузии миокарда может быть связано с нарушением синтеза NO, который также участвует в реализации кардиопротекторных эффектов ПостК [12]. Учитывая, что при ГХЕ нарастающая митохондриальная дисфункция приводит к повышению оксидации тетрагидробиоптерина и к снижению его содержания в клетке, потеря тетрагидробиоптерина как молекулы-кофактора эндотелиальной NO-синтазы сопровождается значительным снижением активности данного фермента.

Таким образом, принимая во внимание имеющиеся литературные данные, можно предположить, что повреждение RISK-киназного пути и нарушение синтеза NO у животных с ГХЕ могут объяснять отсутствие инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК с помощью L-лактата у молодых и старых крыс с транзиторной ГХЕ.

## Заключение

Посткондиционирование с помощью L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс, но неэффективно в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс с транзиторной гиперхолестеринемией. Следовательно, наличие такого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, как гиперхолестеринемия, может служить критерием для исключения применения посткондиционирования с помощью L-лактата в качестве способа уменьшения ишемических и реперфузионных повреждений миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда.

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

## Литература (references)

1. Компанцева Е.В., Луценко Д.Н., Кодониди И.П. и др. Изучение возможности идентификации нового биологически активного вещества кардиопротекторного действия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №2. – С. 185-190. [Kompantseva E.V., Lutsenko D.N., Kodonidi I.P. et al. *Vestnik smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N2. – P. 185-190. (in Russian)].
2. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Препаративное кондиционирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №1. – С. 69-79. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V.

- Vestnik smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – V.17, N1. – P. 69-79. (in Russian)].
3. Трекова Н.А., Аксельрод Б.А., Юдичев И.И. и др. Клинические аспекты динамики лактата крови во время операции на сердце и аорте в условиях искусственного кровообращения // Анестезиология и реанимация. – 2016. – Т.61, №5. – С. 324-329. [Trekova N.A., Akseľrod B.A., Yudichev I.I. et al. *Anestezijologija i reanimatologija*. Anesthesia and resuscitation. – 2016. – V.61, N.5. – P. 324-329. (in Russian)].
  4. Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И., Губкин С.В. О Значимости гиперлактатемии в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2020. – Т.64, №3. – С. 332-340. [Chepelev S.N., Vismont F.I., Goubkin S.V. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi*. Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus. – 2020. – V.64, N.3. – P. 332–340. (in Russian)].
  5. Bergman B.C., Tsvetkova T., Lowes B. et al. Myocardial glucose and lactate metabolism during rest and atrial pacing in humans // *Journal of Physiology*. – 2009. – V.587, N.9. – P. 2087-2099.
  6. Brooks G.A. The science and translation of lactate shuttle theory // *Cell Metabolism*. – 2018, V.27, N.4. – P. 757-785.
  7. Ferdinandy P., Schulz R., Baxter G.F. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning and postconditioning // *Pharmacological Reviews*. – 2007. – V.59, N.4. – P. 418-458.
  8. Groussard C., Morel I., Chevanne M. et al. Free radical scavenging and antioxidant effects of lactate ion: an in vitro study // *Journal of Applied Physiology* (1985). – 2000. – V.89, N.1. – P. 169-175.
  9. Koyama T., Munakata M., Akima T. et al. Impact of postconditioning with lactate-enriched blood on in-hospital outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – V.220. – P. 146-148.
  10. Montoya J.J., Fernández N., Monge L. et al. Nitric oxide-mediated relaxation to lactate of coronary circulation in the isolated perfused rat heart // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2011. – V.58, N.4. – P. 392-398.
  11. Nalos M., Leverve X.M., Huang S.J. et al. Half-molar sodium lactate infusion improves cardiac performance in acute heart failure: a pilot randomised controlled clinical trial // *Critical Care*. – 2014. – V.18, N.2. – P. R48.
  12. Sack M., Murphy E. The role of comorbidities in cardioprotection // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2011. – V.16, N.3–4. – P. 267-272.
  13. Wu N., Zhang X., Guan Y. et al. Hypercholesterolemia abrogates the cardioprotection of ischemic postconditioning in isolated rat heart: roles of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  and the mitochondrial permeability transition pore // *Cell Biochemistry and Biophysics*. – 2014. – V.69, N.1. – P. 123-130.
  14. Zhang J., Huang F., Chen L. et al. Sodium lactate accelerates M2 macrophage polarization and improves cardiac function after myocardial infarction in mice // *Cardiovascular Therapeutics*. – 2021. – V.2021. – Art. ID 5530541.

### Информация об авторах

*Чепелев Сергей Николаевич* – старший преподаватель кафедры патологической физиологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь. E-mail: drserge1991@gmail.com

*Висмонт Франтишек Иванович* – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, заведующий кафедрой патологической физиологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь. E-mail: ratfiz@bsmu.by

*Губкин Сергей Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, директор ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь. E-mail: goubkin@yandex.by

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.