

## ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА КАРДИОПРОТЕКТОРНУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ ЛАКТАТА ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА

Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И.

*Белорусский государственный медицинский университет,  
кафедра патологической физиологии, г. Минск*

**Ключевые слова:** *посткондиционирование, лактат, ишемия, реперфузия, инфаркт-лимитирующий эффект.*

**Резюме:** *установлено, что лактат после введения в кровоток животным в дозе 10 мг/кг через 25 минут после начала реперфузии приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка на 25,5% по сравнению с контрольной группой. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о воспроизводимости инфаркт-лимитирующего эффекта посткондиционирования с помощью лактата при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс.*

**Resume:** *it was found that lactate after injection into the bloodstream of rats at a dose of 10 mg/kg 25 minutes after the start of reperfusion leads to a decrease in the size of the zone of necrosis in the left ventricular of myocardium by 25.5% compared to the control group. Thus, the data obtained indicate the reproducibility of the infarction-limiting effect of postconditioning with lactate in ischemia-reperfusion of myocardium in old rats.*

**Актуальность.** В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из самых распространенных заболеваний в мире и главной причиной смертности в развитых странах мира. Поиск новых эффективных методов предотвращения или ослабления ишемического и реперфузионного повреждения миокарда и выяснение механизмов их реализации остается актуальной задачей современной экспериментальной медицины.

В последнее десятилетие объектом повышенного интереса ведущих мировых исследователей в области экспериментальной и клинической кардиологии являются кардиопротекторные (противоишемический и антиаритмический) эффекты дистантного ишемического посткондиционирования (ДИПостК), которые воспроизводятся ишемией конечностей, осуществляемой после острой ишемии миокарда [1–2].

М. Basalay с соавт. в 2012 г. продемонстрировали в экспериментах на крысах, что кратковременная (15-минутная) ишемия задних конечностей оказывает выраженное инфаркт-лимитирующее действие на миокард при ее осуществлении на 10-й минуте после восстановления коронарного кровотока [2].

К настоящему времени накоплен достаточно большой 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 остаются недостаточно изученными [1–3].

Принимая во внимание известные факты о том, что гипоперфузия, ишемия органов и тканей приводит к повышению уровня молочной кислоты (лактата) в крови, а лактат, в свою очередь, оказывает коронарное сосудорасширяющее действие за счет выделения эндотелием сосудов NO [4], а также способен ингибировать перекисное окисление липидов и свободнорадикальные процессы [5], выраженность которых при реперфузии возрастает, и что лактат может использоваться тканями и, особенно, миокардом, после гипоксии в большей степени, чем глюкоза [6], были основания полагать, что гиперлактатемия сможет уменьшить реперфузионное повреждение миокарда.

В современной литературе имеются немногочисленные экспериментальные исследования, посвященные влиянию лактата на сердечную деятельность. Так, G. Zhang с соавт. (2015 г.) установили, что фармакологическое ПостК с помощью молочной кислоты и богатого водородом физиологического раствора у крыс дает сопоставимую кардиопротекцию ишемическому ПостК [7]. В клинической практике в исследовании M. Nalos с соавт. (2014 г.) показано, что инфузия полумолярного лактата натрия может улучшить работу сердца у пациентов с острой сердечной недостаточностью без какого-либо пагубного воздействия на функцию органов [8]. Кроме того, исследования T. Kouyama с соавт. показали, что посткондиционирование (ПостК) с кровью, обогащенной лактатом, обеспечивает потенциальную кардиопротекцию у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, которым выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство [9]. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что лактат может быть многообещающим средством лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

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 относится и пожилой возраст.

**Цель:** выяснить кардиопротекторную эффективность лактата и ее особенности при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс.

**Материал и методы.** Исследование эффективности ПостК с помощью лактата выполнено на 39 наркотизированных старых (стар) белых крысах-самцах с массой 400–450 г, а возрастом –  $24 \pm 1$  мес. Животные были разделены на 2 группы: Контроль<sub>стар</sub> (n=22) и Лактат<sub>стар</sub> (n=17). Для наркотизации животных использовали тиопентал натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно с последующей внутривенной инфузией в левую общую яремную вену поддерживающей дозы 10 мг/кг·ч. Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом через трахеостому при помощи аппарата ИВЛ. 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). Для измерения АД прямым методом крысам канюлировали правую общую сонную артерию. Грудную клетку наркотизированного животного вскрывали в IV межреберном промежутке слева. После периода 15-минутной стабилизации гемодинамики крысам выполняли 30-минутную окклюзию передней нисходящей

ветви левой коронарной артерии путем механического ее пережатия при помощи лигатуры. Реперфузия (120 минут) миокарда достигалась снятием лигатуры.

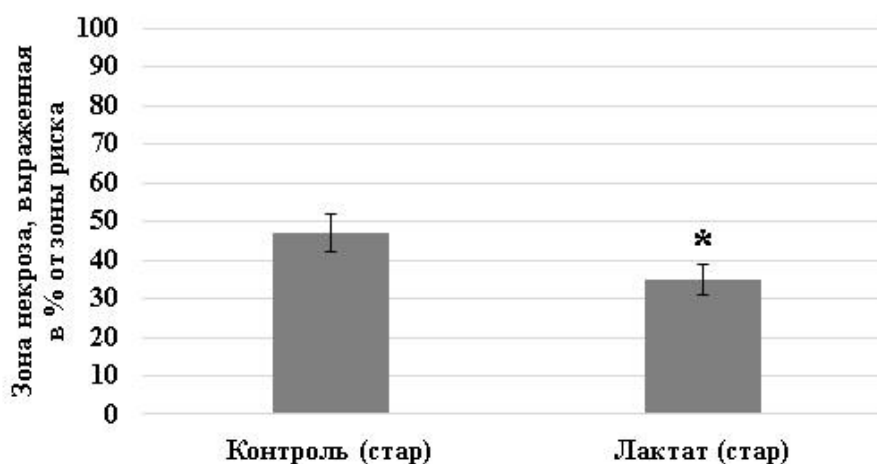
Для выявления зоны риска в левую общую яремную вену вводили 0,5 мл 5% р-ра синьки Эванса в конце реперфузии. Сердце извлекали и отделяли левый желудочек, который замораживали и разрезали на 6 поперечных срезов. Срезы взвешивали и сканировали с обеих сторон. Для определения зоны некроза, срезы помещали в 1% р-р трифенилтетразолия хлорида на 15 мин (37°C), затем инкубировали 24 часа в 10% р-ре формалина, после чего повторно сканировали и определяли соотношения площадей зоны риска и зоны некроза.

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,  $\geq 98\%$ , (Sigma-Aldrich, США)), т.е. в дозе 10 мг/кг. Нейтрализованный лактат готовили растворением молочной кислоты в 0,9 % 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 15-минутного наложения лигатур на обеих бедренных артериях [10]. Уровень лактата в цельной крови определяли при помощи анализатора Lactate Pro 2 (Arkray, Япония) малообъемным методом с использованием тест-полосок Lactate Pro 2 Test Strip.

Полученные в исследовании результаты анализировались при помощи компьютерной программы Statistica 13.3. Уровень  $p < 0,05$  рассматривался как статистически значимый.

**Результаты и их обсуждение.** Выживаемость крыс после острой коронарной окклюзии составила 61,5 % (15 крыс из 39 погибли в период острой ишемии миокарда и последующей реперфузии). При этом в группе Контроль<sub>стар</sub> выживаемость животных составила 54,5 %, а в группе Лактат<sub>стар</sub> – 70,6 %. Таким образом, количество животных в экспериментальных группах с учетом их выживаемости стало по 12 в каждой.

При изучении инфаркт-лимитирующей эффективности потскондиционирования с помощью лактата при ишемии-реперфузии миокарда у старых животных было установлено, что размер зоны некроза в миокарде левого желудочка у животных в группе Контроль<sub>стар</sub> составил  $47 \pm 5\%$ , а в группе Лактат<sub>стар</sub> –  $35 \pm 4\%$  ( $p < 0,05$ ) (рисунок 1).



**Рис. 1** – Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка у старых крыс в исследуемых группах с посткондиционированием с помощью лактата и без него (\* –  $p < 0,05$ )

Следовательно, в группе старых крыс, в которой осуществлялось ПостК с помощью лактата, имеет место снижение размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка по сравнению с контрольной группой. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о воспроизводимости инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК с помощью лактата при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс.

**Выводы:** постК с помощью лактата оказывает инфаркт-лимитирующий эффект при ишемии-реперфузии миокарда как у старых крыс.

#### Литература

1. 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.
2. 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.
3. 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 // *Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук*. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 424–433
4. 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 // *Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук*. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 353–364.
5. 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.
6. Клинические аспекты динамики лактата крови во время операции на сердце и аорте в условиях искусственного кровообращения / Н. А. Трекова [и др.] // *Анестезиология и реанимация*. – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 324–329.
7. Pharmacological postconditioning with lactic acid and hydrogen rich saline alleviates myocardial reperfusion injury in rats / G. Zhang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2015. – Vol. 5. – P. 9858.
8. Half-molar sodium lactate infusion improves cardiac performance in acute heart failure: a pilot randomised controlled clinical trial / M. Nalos [et al.] // *Crit. Care*. – 2014. – Vol. 18, N 2. – P. R48.

9. Impact of postconditioning with lactate-enriched blood on in-hospital outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction / T. Koyama [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 220. – P. 146–148.

10. Кардиопротекторная эффективность фармакологического посткондиционирования с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с транзиторной гиперхолестеринемией / С. Н. Чепелев [и др.] // *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук*. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 135–146.