

УДК 616.127-005-085-092.9:616.153:577.3

EDN AGJPT

DOI: 10.37903/SMA.2024.4.51

□ **ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ L-ЛАКТАТА У МОЛОДЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРА NO-СИНТАЗЫ L-NAME**

Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И., Юшкевич П.Ф., Чепелева Е.Н., Губкин С.В.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Беларусь, 220083, Минск, пр. Дзержинского, 83.

drserge1991@gmail.com – Чепелев С.Н.

Резюме. Целью исследования было выяснение особенностей инфаркт-лимитирующего эффекта посткондиционирования с помощью L-лактата (ПостЛ) при ишемии-реперфузии миокарда у молодых крыс в условиях системного действия в организме животных ингибитора NO-синтазы метилового эфира N^G-L-нитроаргинина (L-NAME). Выявлено, что системное действие в организме молодых животных ингибитора NO-синтазы L-NAME в дозе 25 мг/кг (внутривенное введение сразу после острой ишемии миокарда) устраняет инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ.

Ключевые слова: инфаркт-лимитирующий эффект, ишемически-реперфузионное повреждение, посткондиционирование с помощью L-лактата, монооксид азота, синтаза оксида азота.

□ **INFARCT-LIMITING EFFECT OF POSTCONDITIONING WITH L-LACTATE IN YOUNG RATS UNDER CONDITIONS OF SYSTEMIC ACTION OF THE NO-SYNTASE INHIBITOR L-NAME**

Chepelev S.N., Vismont F.I., Jushkevich P.F., Chepeleva E.N., Goubkin S.V.

Belarusian State Medical University

83, Dzerzhinskogo ave., Minsk, 220083, Belarus

drserge1991@gmail.com – S.N. Chepelev

Abstract. The aim of the study was to elucidate the features of the infarction-limiting effect of postconditioning with L-lactate (PostL) during myocardial ischemia-reperfusion in young rats under conditions of systemic action in the body of animals of the NO-synthase inhibitor N^G-L-nitroarginine methyl ester (L-NAME). It was found that under conditions of action in the body of young animals of the NO-synthase inhibitor L-NAME at a dose of 25 mg/kg (intravenous administration immediately after acute myocardial ischemia) eliminates the infarct-limiting effect of PostL.

Keywords: infarction-limiting effect, ischemia-reperfusion injury, postconditioning with L-lactate, nitric monoxide, nitric oxide synthase.

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности и инвалидности в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире и представляет собой глобальную социально-экономическую проблему в сфере общественного здоровья населения. Одним из наиболее серьезных осложнений ИБС является острый инфаркт миокарда (ОИМ).

Реперфузия является обязательным условием для спасения ишемизированного миокарда от инфаркта, но в то же время способствует формированию необратимого повреждения сердца. Размер зоны некроза в миокарде, возникающий в результате повреждения, вызванного как ишемией, так и реперфузией, является основным фактором, определяющим прогноз пациентов, перенесших ОИМ. Принимая во внимание, что все большее число пациентов выживает после ОИМ в основном благодаря своевременной реперфузии и лучшему медикаментозному лечению и многие из этих пациентов имеют прогрессирующее ремоделирование миокарда и, в конечном итоге, сердечную недостаточность, существует необходимость в дополнительной кардиопротекции помимо реперфузии с целью минимизации размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка, как основного детерминанта развивающейся сердечной недостаточности [3].

В течение последних чуть более тридцати лет кондиционирование миокарда было предметом многочисленных исследований с целью выяснения механизмов кардиопротекции, а также возможностей его клинического применения [3].

В последнее время многими учеными было показано, что L-лактат играет важную роль в сердечном метаболизме, участвует в адаптационно-компенсаторных процессах в миокарде при ишемически-реперфузионном повреждении.

Как известно, во время ишемии развивается гипоксия, которая приводит к повышению уровня L-лактата в крови. Долгое время считалось, что лактат является метаболическим «отходом производства» и несет исключительно отрицательные последствия для организма [4]. Однако в эксперименте на изолированных сердцах, перфузированных раствором, содержащем 10 мМоль L-лактата и 11 мМоль глюкозы, до их острой ишемии, после периода ишемии G.W. Goodwin и H. Taegtmeyer (1994 г.) отметили улучшение восстановления сердечной деятельности по сравнению с сердцами, получавшими только глюкозу.

Принимая во внимание известные факты о том, что гипоперфузия, ишемия органов и тканей приводит к повышению уровня L-молочной кислоты (L-лактата) в крови, а L-лактат, в свою очередь, оказывает коронарное сосудорасширяющее действие за счет выделения эндотелием сосудов монооксида азота (NO) [5], а также способен ингибировать перекисное окисление липидов и свободнорадикальные процессы [2], выраженность которых при реперфузии возрастает, были основания полагать, что повышенный уровень L-лактата в крови (гиперлактатемия) сможет уменьшить реперфузионное повреждение миокарда.

Как известно, NO, в образовании которого участвуют ферменты NO-синтазы, играет важную роль в процессах регуляции сердечной деятельности и нарушение регуляции механизмов, участвующих в образовании NO, является важной причиной развития ССЗ.

Цель исследования. Выяснить особенности инфаркт-лимитирующей эффективности посткондиционирования с помощью L-лактата (ПостЛ) при ишемии-реперфузии миокарда у молодых крыс в условиях системного действия в организме животных ингибитора NO-синтазы N^G-L-нитроаргинаина (L-NAME).

Материалы и методы. Выяснение инфаркт-лимитирующей эффективности ПостЛ при ишемии-реперфузии (И/Р) миокарда у молодых крыс в условиях системного действия в организме животных ингибитора NO-синтазы L-NAME проведено на 69 наркотизированных нелинейных белых крысах-самцах массой 200-250 г и в возрасте 4 ± 1 месяцев. Все животные в начале эксперимента перед 30-минутной ишемией и последующей 120-минутной реперфузией миокарда были разделены на 5 групп (рисунок 1).

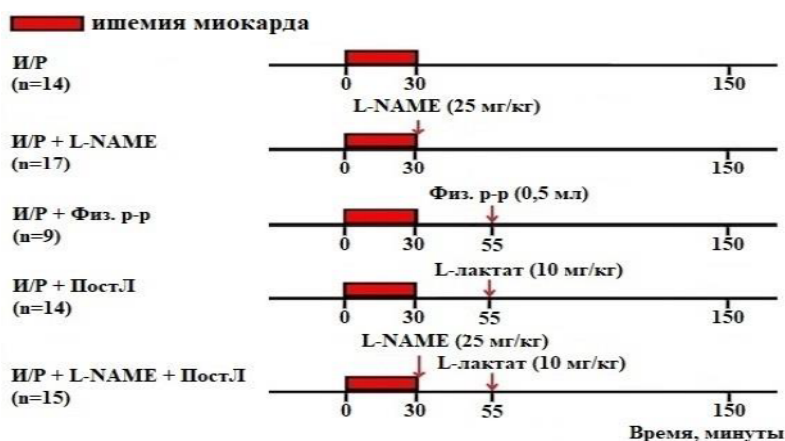


Рисунок 1. Схематическое изображение протоколов исследования

Для наркотизации животных использовали тиопентал натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно. Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом через трахеостому при помощи аппарата искусственной вентиляции легких model 683 (Harvard Apparatus, США).

Воспроизведение обратимой окклюзии передней нисходящей ветви левой коронарной артерии (ЛКА) осуществлялось в несколько последовательных этапов: подведение лигатуры под переднюю нисходящую ветвь ЛКА, отрезание аатравматической иглы; два свободных конца лигатуры проводились через полиэтиленовую трубку малого диаметра; натяжение концов нитки с последующей их фиксацией с помощью наложения зажима на полиэтиленовую трубку; при

реперфузии осуществлялось снятие зажима. После 15-минутного периода гемодинамической стабилизации крысам выполнялась 30-минутная окклюзия передней нисходящей ветви ЛКА. Реперфузия миокарда осуществлялась путем удаления зажима с ЛКА.

Изучение инфаркт-лимитирующей эффективности ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у крыс проводилось у животных, которым через 25 минут от начала реперфузии вводили в левую внутреннюю яремную вену 0,5 мл 40 мМоль нейтрализованного раствора L-молочной кислоты (Sigma-Aldrich, США), т. е. в дозе 10 мг/кг. Крысам контрольной группы через 25 мин от начала реперфузии вводили в левую общую яремную вену физиологический раствор (физ. р-р) в объеме 0,5 мл. Для приготовления, нейтрализованного L-лактата для инъекций, L-молочную кислоту растворяли в 0,9%-м растворе NaCl с последующим доведением pH до 7,4 с помощью NaOH (10 N). Доза L-лактата (10 мг/кг) в модели ПостЛ была выбрана с целью обеспечить уровень L-лактата в крови, близкий к тому, что имел место после 15-минутного наложения зажимов на обе бедренные артерии в модели дистантного ишемического посткондиционирования [1].

Изучение инфаркт-лимитирующей эффективности ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у молодых крыс в условиях системного действия в организме животных ингибитора NO-синтазы L-NAME проводилось после введения в левую внутреннюю яремную вену водного раствора L-NAME (Acros Organics, США) в дозе 25 мг/кг сразу после острой ишемии миокарда.

Крыс выводили из эксперимента спустя 2 ч после начала реперфузии путем иссечения сердца из грудной полости для последующего окрашивания и определения зоны риска (зоны ишемии) и зоны некроза (зоны инфаркта). Размеры зон некроза определяли при помощи компьютерной планиметрии с использованием программы Adobe Photoshop CC 2013 и взвешивания срезов как соотношение массы зоны некроза к массе зоны риска, выраженное в % [7]. Полученные данные анализировались с использованием программы GraphPad Prism 9.3.1. Результаты размеров зон некроза представлены в виде: среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$). Уровень $p < 0,05$ рассматривался как статистически значимый.

Результаты исследования. При изучении инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у молодых крыс в условиях действия в организме L-NAME (25 мг/кг) статистически значимых различий между анализируемыми группами по размеру зоны риска в миокарде левого желудочка не выявлено.

Выявлено, что размер зоны некроза в миокарде левого желудочка у животных в группе И/Р составил 45 ± 4 %, в группе И/Р + L-NAME – 46 ± 6 %, в группе И/Р + Физ. р-р – 45 ± 6 %, в группе И/Р + ПостЛ – 33 ± 3 % ($p < 0,01$ в сравнении с группами И/Р, И/Р + L-NAME и И/Р + Физ. р-р) и в группе И/Р + L-NAME + ПостЛ – 44 ± 4 % ($p > 0,05$ в сравнении с группами И/Р, И/Р + L-NAME и И/Р + Физ. р-р; $p < 0,01$ в сравнении с группой И/Р + ПостЛ) (рисунок 2).

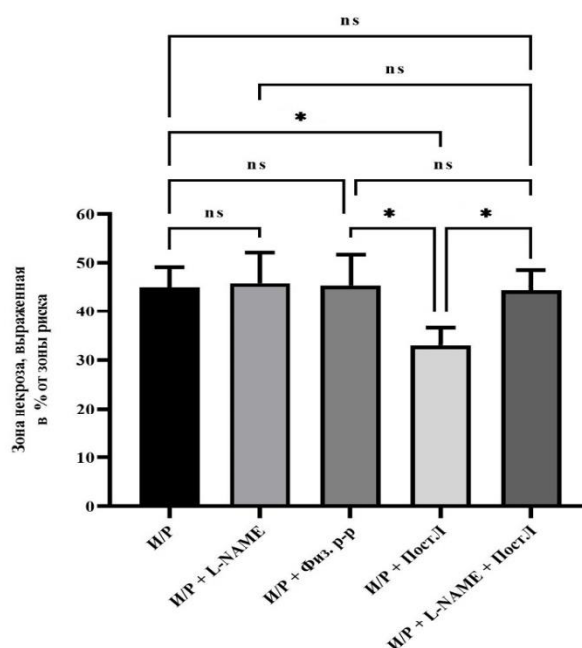


Рисунок 2. Влияние ПостЛ на размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых крыс в условиях системного действия в организме животных L-NAME (25 мг/кг). * – $p < 0,01$ – различия статистически значимы; ns – различия не значимы

Таким образом выявлено, что в условиях системного действия в организме молодых животных ингибитора NO-синтазы L-NAME (25 мг/кг), введение которого в кровоток осуществлялось сразу после острой ишемии миокарда и за 25 минут до выполнения ПостЛ, ослабляется инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ (10 мг/кг), так как в левом желудочке сердца имела место более обширная (на 33,3 %, $p < 0,01$) зона некроза в сравнении с группой И/Р + ПостЛ.

Выводы. В условиях системного действия в организме молодых животных ингибитора NO-синтазы L-NAME в дозе 25 мг/кг (внутривенное введение сразу после острой ишемии миокарда) устраняет инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ. После внутривенного введения животным L-NAME ПостЛ у молодых крыс при ишемии-реперфузии миокарда сопровождается формированием в левом желудочке сопоставимых по размеру зон некроза с группами контроля. Полученные новые знания о биохимических механизмах инфаркт-лимитирующей эффективности ПостЛ у молодых крыс, о значимости активности NO-синтазы в их реализации имеют важное значение для практической медицины, так как послужат научным обоснованием для разработки новых эффективных подходов к коррекции реперфузионного синдрома.

Литература (references)

1. Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И. Инфаркт-лимитирующая эффективность фармакологического посткондиционирования с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте // Медицинский журнал – 2021. – №1. – С. 104-109.
2. Groussard C. et al. Free radical scavenging and antioxidant effects of lactate ion: an in vitro study // Journal of applied physiology. – 2000. – V.89, N1. – P. 169-175. DOI: 10.1152/jappl.2000.89.1.169
3. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning // Circulation research. – 2015. – V.116, N4. – P. 674-699. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305348
4. Ferguson B.S. et al. Lactate metabolism: historical context, prior misinterpretations, and current understanding // European journal of applied physiology. – 2018. – V.118. – P. 691-728. DOI: 10.1007/s00421-017-3795-6
5. Montoya J.J. et al. Nitric Oxide-mediated Relaxation to Lactate of Coronary Circulation in the Isolated Perfused Rat // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2011. – V.58, N4. – P. 392-398. DOI: 10.1097/FJC.0b013e318226bcf7