

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616-092

Чепелев С.Н.<sup>1</sup>, Висмонт Ф.И.<sup>1</sup>, Губкин С.В.<sup>2</sup>

## Участие L-лактата в реализации кардиопротекторного эффекта дистантного ишемического посткондиционирования у молодых и старых крыс

<sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет»

220116, Минск, Беларусь, пр. Дзержинского, д. 83;

<sup>2</sup>ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси»,

220072, Минск, Беларусь, ул. Академическая, д. 28

**Введение.** Разработка новых эффективных методов предотвращения или ослабления ишемического и реперфузионного повреждения миокарда и выяснение механизмов их реализации является актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины. Дистантное ишемическое посткондиционирование (ДИПост) является многообещающим неинвазивным методом, способным эффективно и безопасно уменьшить размер инфаркта миокарда.

**Цель исследования** – выяснение участия L-лактата в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ДИПост у молодых и старых крыс.

**Методика.** Исследование участия L-лактата в реализации кардиопротекторного эффекта ДИПост при ишемии-реперфузии (И/Р) миокарда выполнено на 120 нелинейных белых крысах-самцах: 60 молодых крыс (масса 200-240 г, возраст 4±1 мес), и 60 старых крыс, (масса 400-450 г, возраст 24±1 мес). Для моделирования инфаркта миокарда осуществляли коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (2 ч). Оценивали размер зоны некроза и зоны риска. ДИПост моделировали путем 15-минутного наложения зажимов на задние конечности через 10 мин после начала реперфузии. У животных определяли уровень L-лактата в плазме крови в модели ДИПост (15-минутное пережатие обеих бедренных артерий через 10 мин после 30-минутной острой коронароокклюзии). Посткондиционирование с помощью L-лактата (ПостЛ) осуществлялось путем введения в левую общую яремную вену раствора L-лактата (10 мг/кг) через 25 мин после начала реперфузии.

**Результаты.** У молодых и старых крыс после 15-минутного пережатия обеих бедренных артерий, вызывающего ДИПост, отмечалось повышение уровня L-лактата в плазме крови в 2,28 и 2,34 раза, соответственно. Размер зоны некроза в исследуемых группах был следующим: И/Р<sub>молодые</sub> составил 45±4, И/Р<sub>старые</sub> – 47±5, ДИПост<sub>молодые</sub> – 25±3 ( $p<0,001$ ), ДИПост<sub>старые</sub> – 28±3 ( $p<0,001$ ), И/Р+Физ.р<sub>молодые</sub> – 45±6, И/Р+Физ.р<sub>старые</sub> – 48±6, ПостЛ<sub>молодые</sub> – 33±3 ( $p<0,01$ ) и ПостЛ<sub>старые</sub> – 35±4% ( $p<0,01$ ).

**Заключение.** Установлено, что ДИПост оказывает инфаркт-лимитирующий эффект и сопровождается повышением уровня L-лактата в плазме крови. Выявлено, что ПостЛ приводит к снижению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс на 26,7 и 25,5% соответственно.

**Ключевые слова:** кардиопротекция; L-лактат; дистантное ишемическое посткондиционирование; ишемия; реперфузия; зона некроза

**Для цитирования:** Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И., Губкин С.В. Участие L-лактата в реализации кардиопротекторного эффекта дистантного ишемического посткондиционирования у молодых и старых крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67(2): 58-64.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.58-64

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования, подготовка иллюстративного материала, статистический анализ, написание текста – Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И., Губкин С.В.; сбор и обработка материала – Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И., Губкин С.В., редактирование – Висмонт Ф.И., Чепелев С.Н. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

**Для корреспонденции:** Чепелев Сергей Николаевич, e-mail: drserge1991@gmail.com

**Финансирование.** Экспериментальная работа выполнена в рамках Государственной программы научных исследований 4 «Трансляционная медицина» подпрограммы 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки», финансируемой Министерством здравоохранения Республики Беларусь, по заданию 1.26 «Изучить кардиопротекторную эффективность посткондиционирования с помощью лактата при ишемии-реперфузии миокарда и выяснить механизмы ее реализации».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.07.2022

Принята в печать 18.05.2023

Опубликована 27.06.2023

Chepelev S.N.<sup>1</sup>, Vismont F.I.<sup>1</sup>, Goubkin S.V.<sup>2</sup>

## Participation of L-lactate in the cardioprotective effect of remote ischemic postconditioning in young and old rats

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University,

Dzerzhinskogo Ave. 83, Minsk 220116, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus,

Akademicheskaya St. 28, Minsk, 220072, Republic of Belarus

**Background.** The development of new effective methods for preventing or mitigating ischemic and reperfusion injury to the myocardium and elucidating their mechanisms is an urgent task of modern experimental and clinical medicine. Remote ischemic postconditioning (RIPost) is a promising non-invasive method that can effectively and safely reduce the size of myocardial infarction.

**The aim of the study** was to elucidate the involvement of L-lactate in the infarct-limiting effect of RIPost in young and old rats.

**Methods.** The study of the participation of L-lactate in the realization of the cardioprotective effect of RIPost in ischemia-reperfusion (I/R) of the myocardium was performed on 120 mongrel white male rats (60 young rats weighing 200-240 g and aged 4±1 months and 60 old rats weighing 400-450 g and aged 24±1 months). Coronary occlusion (30 min) and reperfusion (2 h) were performed to model myocardial infarction. The necrotic zone area and area at risk were measured. RIPost was modeled by clamping the hind limbs for 15 minutes 10 minutes after the start of reperfusion. The concentration of L-lactate in blood plasma was measured in the RIPost model (by 15-minute ischemia of both femoral arteries 10 min after 30-minute acute coronary occlusion). Postconditioning with L-lactate (PostL) was produced by injecting L-lactate 10 mg/kg into the left common jugular vein 25 minutes after the start of reperfusion.

**Results.** In young and old rats, after the 15-minute clamping of both femoral arteries during RIPost, blood plasma concentrations of L-lactate increased 2.28 and 2.34 times, respectively. The sizes of the necrotic zone in the studied groups were as follows: I/R<sub>young</sub> was 45±4, I/R<sub>old</sub> 47±5, RIPost<sub>young</sub> 25±3 ( $p<0,001$ ), RIPost<sub>old</sub> 28±3 ( $p<0,001$ ), I/R+Saline<sub>young</sub> – 45±6, I/R+Saline<sub>old</sub> – 48±6, PostL<sub>young</sub> 33±3 ( $p<0,01$ ), and PostL<sub>old</sub> 35±4% ( $p<0,01$ ).

**Conclusions.** RIPost has an infarction-limiting effect and is accompanied by an increase in the blood plasma concentration of L-lactate. It was found that PostL leads to a decrease in the size of the necrosis zone in the myocardium of the left ventricle in young and old rats by 26.7 and 25.5%, respectively.

**Keywords:** cardioprotection; L-lactate; remote ischemic postconditioning; ischemia; reperfusion; necrotic zone

**For citation:** Chepelev S.N., Vismont F.I., Goubkin S.V. Participation of L-lactate in the cardioprotective effect of remote ischemic postconditioning in young and old rats. *Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimentalnaya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(2) 58-64. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.58-64

**Author's contribution:** study concept and design, preparation of illustrations, statistical analysis, writing – Chepelev S.N., Vismont F.I., Goubkin S.V.; material collection and processing – Chepelev S.N., Vismont F.I., Goubkin S.V.; editing – Vismont F.I., Chepelev S.N. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For correspondence:** *Sergey N. Chepelev*, Senior Lecturer of Belarusian State Medical University, e-mail: drserge1991@gmail.com

### Information about the authors:

Chepelev S.N., <https://orcid.org/0000-0002-6177-4259>Vismont F.I., <https://orcid.org/0000-0002-4613-6494>Goubkin S.V., <https://orcid.org/0000-0002-1737-387X>

**Financing.** The experimental work was a part of the State Research Program 4 "Translational Medicine" subprogram 4.2 "Fundamental Aspects of Medical Science", funded by the Ministry of Health of the Republic of Belarus, under assignment 1.26 "To study the cardioprotective efficacy of postconditioning with lactate in myocardial ischemia-reperfusion and to elucidate the mechanisms for its implementation".

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 10.07.2022

Accepted 18.05.2023

Published 27.06.2023

## Введение

Высокая медицинская и социальная значимость проблемы лечения пациентов с острым инфарктом миокарда обуславливает актуальность поиска новых, эффективных методов кардиопротекции при острых нарушениях коронарного кровотока.

Последнее десятилетие объектом повышенного интереса ведущих мировых исследователей в области экспериментальной и клинической кардиологии являются кардиопротекторные эффекты дистантного ишемического посткондиционирования (ДИПост), которое

воспроизводится ишемией конечностей, осуществляемой после острой ишемии миокарда, о чем свидетельствует больше 400 публикаций на портале PubMed.

В исследовании ДИПост, представленном М. Basalaya и соавт., в экспериментах на крысах показано, что кратковременная (15-минутная) ишемия задних конечностей, осуществляемая с 10 по 25 мин реперфузии, оказывает выраженное инфаркт-лимитирующее действие на миокард [1].

Принимая во внимание известные факты о том, что гипоперфузия, ишемия органов и тканей приводит к повышению уровня L-молочной кислоты (L-лактата) в крови [2], были основания полагать, что возникающая в результате ДИПост гиперлактатемия сможет уменьшить реперфузионное повреждение миокарда, а соответственно, подтвердить выдвинутое нами предложение об участии L-лактата в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ДИПост.

**Цель исследования** – выяснение участия L-лактата в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ДИПост у молодых и старых крыс.

### Методика

Эксперименты проведены на 120 наркотизированных нелинейных белых крысах-самцах, разделенных на 2 возрастные группы: 60 молодых крыс (масса 200–240 г, возраст –  $4 \pm 1$  мес), и 60 старых крыс (масса 400–450 г, возраст  $24 \pm 1$  мес).

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.

Для наркотизации животных использовали тиопентал натрия (50 мг/кг) внутривенно. Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом через трахеостому при помощи аппарата искусственной вентиляции легких (Harvard Apparatus Rodent Ventilator, model 683) (Harvard Apparatus, Масачусетс, США). В ходе экспериментов непрерывно регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) во II стандартном отведении и системное артериальное давление (АД). На протяжении эксперимента регистрировались среднее АД ( $A_{cp}$ , мм рт. ст.) и частота сердечных сокращений (ЧСС) (уд/мин).

С целью моделирования ишемически-реперфузионного (И/Р) повреждения миокарда наркотизированным животным вскрывали грудную клетку в IV межреберном промежутке слева. После периода 15-минутной стабилизации гемодинамики крысам эксперименталь-

ных групп с И/Р выполняли 30-минутную окклюзию передней нисходящей ветви левой коронарной артерии (ПНВЛКА) путем ее механического пережатия при помощи лигатуры. Реперфузия миокарда длилась 120 мин.

ДИПост выполняли в соответствии с протоколом исследования, представленным М. Basalaya и соавт., согласно которому животные групп ДИПост дополнительно подвергались воздействию 15-минутной ишемии обеих бедренных артерий через 10 минут после 30-минутной острой коронароокклюзии [1].

ПостЛ выполнялось животным, которым через 25 мин от начала реперфузии вводили в левую общую яремную вену 0,5 мл 40 мМ нейтрализованного раствора L-молочной кислоты (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, 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. Нейтрализованный L-лактат готовили растворением L-молочной кислоты в 0,9% растворе NaCl для инъекций с последующим доведением pH до 7,4 с помощью NaOH. Доза L-лактата (10 мг/кг) была выбрана с целью обеспечения уровня L-лактата в крови близкого к тому, который определялся после 15-минутного наложения зажимов на обе бедренные артерии после ДИПост. Определение уровня L-лактата в плазме крови у животных проводилось спектрофотометрическим методом с использованием набора реагентов (BioSystems S. A., Барселона, Испания) на биохимическом автоматическом анализаторе A25 Random Access Analyzer (BioSystems S. A., Барселона, Испания) при длине волны 600 нм. L-лактат в исследуемых образцах плазмы крови окислялся L-лактатоксидазой до пирувата и перекиси водорода. В присутствии пероксидазы перекись водорода с 4-аминоантипирином и ТООС образует окрашенный комплекс, который измерялся спектрофотометрически [3].

В табл. 1 представлены экспериментальные группы, которые использовались для изучения уровня L-лактата в плазме крови у молодых и старых крыс в модели ДИПост.

С целью изучения инфаркт-лимитирующей эффективности ПостЛ при И/Р миокарда у молодых и старых крыс были использованы экспериментальные группы, представленные в табл. 2.

Зону риска выявляли путем окраски миокарда 5% раствором Evans Blue (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, США), который вводили внутривенно в объеме 0,5 мл в конце реперфузии при повторной кратковременной окклюзии ПНВЛКА. Затем сердце извлекали и от-

деляли от него левый желудочек. После замораживания в морозильной камере (−20 °С в течение 30 мин) левый желудочек разрезали на 6 поперечных срезов. Срезы взвешивали и сканировали с обеих сторон. Зону риска определяли как зону, не окрашенную в синий цвет. Для идентификации зоны некроза срезы сердца помещали в 1% раствор 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида на 15 мин при температуре 37,0 °С и 24 ч

инкубировали в 10% растворе формалина, после чего сканировали повторно с обеих сторон. Жизнеспособный миокард (клетки, сохранившие дегидрогеназную активность) 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 [4].

Таблица 1/ Table 1

**Характеристика экспериментальных групп для изучения уровня L-лактата в плазме крови у молодых и старых крыс в модели ДИПост**  
**Characteristics of the experimental groups for studying the level of L-lactate in blood plasma in young and old rats in the RIPost model**

Группа Group	Характеристика группы Group characteristic
Интактные <sub>молодые</sub> (n=8) Intact <sub>young</sub> (n=8)	Интактные молодые крысы Intact young rats
Интактные <sub>старые</sub> (n=8) Intact <sub>old</sub> (n=8)	Интактные старые крысы Intact old rats
Ишемия конечностей <sub>молодые</sub> (n=8) Limb ischemia <sub>young</sub> (n=8)	Молодые крысы, которым выполняли наложение зажимов на обе бедренные артерии на 15 мин, что характерно для модели ДИПост Young rats clamped on both femoral arteries for 15 min, which is typical for the RIPost model
Ишемия конечностей <sub>старые</sub> (n=8) Limb ischemia <sub>old</sub> (n=8)	Старые крысы, которым выполняли наложение зажимов на обе бедренные артерии на 15 мин, что характерно для модели ДИПост Old rats clamped on both femoral arteries for 15 min, which is typical for the RIPost model

Таблица 2/ Table 2

**Характеристика экспериментальных групп для изучения инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ у молодых и старых крыс**  
**Characteristics of the experimental groups for studying the infarct-size limiting effect of PostL in young and old rats**

Группа Group	Характеристика группы Group characteristic
И/Р <sub>молодые</sub> (n=12) I/R <sub>young</sub> (n=12)	Молодые крысы, у которых моделировали И/Р миокарда Young rats in which myocardial I/R was simulated
И/Р <sub>старые</sub> (n=12) I/R <sub>old</sub> (n=12)	Старые крысы, у которых моделировали И/Р миокарда Old rats in which myocardial I/R was simulated
ДИПост <sub>молодые</sub> (n=12) RIPost <sub>young</sub> (n=12)	Молодые крысы, у которых моделировали И/Р миокарда, а также выполняли ДИПост Young rats in which myocardial I/R was simulated and also performed RIPost
ДИПост <sub>старые</sub> (n=12) RIPost <sub>old</sub> (n=12)	Старые крысы, у которых моделировали И/Р миокарда, а также выполняли ДИПост Old rats in which myocardial I/R was simulated and also performed RIPost
И/Р+Физ.р-р <sub>молодые</sub> (n=8) I/R+Saline <sub>young</sub> (n=8)	Молодые крысы, которым моделировали И/Р миокарда, а также на 25-й мин реперфузии вводили в левую общую яремную вену физ. р-р в объеме 0,5 мл Young rats, in which myocardial I/R was modeled, as well as at the 25th min of reperfusion, were injected with saline in a volume of 0.5 ml into the left common jugular vein
И/Р+Физ.р-р <sub>старые</sub> (n=8) I/R+Saline <sub>old</sub> (n=8)	Старые крысы, которым моделировали И/Р миокарда, а также на 25-й мин реперфузии вводили в левую общую яремную вену физ. р-р в объеме 0,5 мл Old rats, in which myocardial I/R was modeled, as well as at the 25th min of reperfusion, were injected with saline in a volume of 0.5 ml into the left common jugular vein
ПостЛ <sub>молодые</sub> (n=12) PostL <sub>young</sub> (n=12)	Молодые крысы, у которых моделировали И/Р миокарда, а также выполняли ПостЛ Young rats in which myocardial I/R was simulated and also performed PostL
ПостЛ <sub>старые</sub> (n=12) PostL <sub>old</sub> (n=12)	Старые крысы, у которых моделировали И/Р миокарда, а также выполняли ПостЛ Old rats in which myocardial I/R was simulated and also performed PostL

Полученные в исследовании результаты анализировались с использованием стандартных пакетов статистических программ Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc., США) и GraphPad Prism 9.3.1 (GraphPad Software, США). Оценка нормальности распределения всех количественных показателей проводилась по Колмогорову-Смирнову. 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. При этом результаты представляли в виде: среднее ± стандартная ошибка среднего (M±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

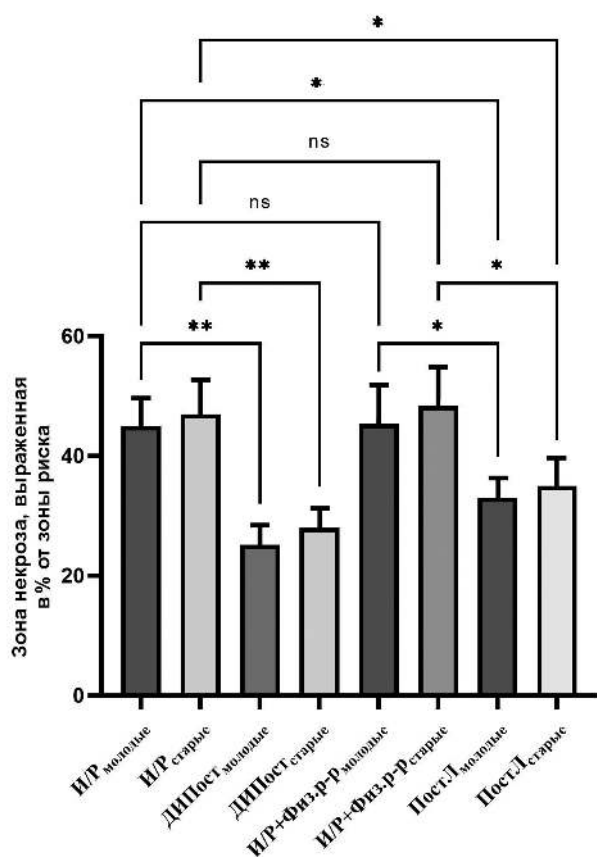
**Изучение уровня L-лактата в плазме крови у молодых и старых крыс после ДИПост.** Данные биохимических исследований крови показали, что содержание L-лактата в плазме крови, взятой из левой общей яремной вены, в исследуемых группах молодых и старых крыс было следующим: Интактные<sub>молодые</sub> – 1,55 (1,47; 1,92), Интактные<sub>старые</sub> – 1,74 (1,63; 2,04), Ишемия конечностей<sub>молодые</sub> – 3,54 (3,35; 3,69) ( $p < 0,001$  по сравнению с группой Интактные<sub>молодые</sub>) и Ишемия конечностей<sub>старые</sub> – 4,07 (3,83; 4,34) мМ/л ( $p < 0,001$  по сравнению с группой Интактные<sub>старые</sub>).

Следовательно, у молодых и старых крыс после 15-минутного пережатия обеих бедренных артерий, происходит повышение уровня L-лактата в плазме крови в 2,28 и в 2,34 ( $p < 0,001$  по сравнению с интактными животными) раза соответственно. Таким образом, 15-минутная ишемия нижних конечностей, которая имеет место во время ДИПост, сопровождается значительным повышением уровня L-лактата в крови, что явилось основанием полагать участие L-лактата в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ДИПост.

**Изучение инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ при И/Р миокарда у молодых и старых крыс.** В исследуемых группах молодых и старых крыс в течение первых минут после окклюзии ЛКА отмечалось снижение АД<sub>ср</sub> примерно на 15–20 мм рт. ст. В дальнейшем на протяжении эксперимента АД<sub>ср</sub> оставалось относительно стабильным.

Выявлено, что размер зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых крыс в исследуемых группах был следующим: И/Р<sub>молодые</sub> составил 45±4, ДИПост<sub>молодые</sub> – 25±3 ( $p < 0,001$  по сравнению с группой И/Р<sub>молодые</sub>), И/Р+Физ.р-р<sub>молодые</sub> – 45±6 и в группе ПостЛ<sub>молодые</sub> – 33±3% ( $p < 0,01$  по сравнению с группами И/Р<sub>молодые</sub> и И/Р+Физ.р-р<sub>молодые</sub>). У старых животных в исследуемых группах размер зоны некроза в миокарде левого желудочка был следующим: И/Р<sub>старые</sub> составил 47±5, ДИПост<sub>старые</sub> – 28±3 ( $p < 0,001$  по сравнению с группой И/Р<sub>старые</sub>), И/Р+Физ.р-р<sub>старые</sub> – 48±6 и в группе ПостЛ<sub>старые</sub> – 35±4% ( $p < 0,01$  по сравнению с группами И/Р<sub>старые</sub> и И/Р+Физ.р-р<sub>старые</sub>) (рис.).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об участии L-лактата в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ДИПост при ишемии-реперфу-



Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс в исследуемых группах. Данные представлены в виде M±SEM; \* –  $p < 0,01$  / \*\* –  $p < 0,001$  – различия статистически значимы между анализируемыми группами; ns – различия статистически незначимы.

The size of the necrosis zone in the myocardium of the left ventricle in young and old rats in the studied groups. Data are presented as M±SEM; \* –  $p < 0.01$  / \*\* –  $p < 0.001$  – differences are statistically significant between the analyzed groups; ns – differences are not significant.

зии миокарда. ПостЛ при И/Р миокарда сопровождается уменьшением размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка как у молодых, так и у старых крыс. Однако кардиопротекторный эффект ПостЛ является менее выраженным, чем при ДИПост.

### Обсуждение

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 формировании различных биологических процессов. Выявлено, что L-лактат постоянно образуется и используется в различных клетках организма в полностью аэробных условиях [5]. L-лактат, перемещаясь между клетками-продуцентами и клетками-потребителями, выполняет по крайней мере 3 важные функции: является основным источником энергии, предшественником глюкозы в глюконеогенезе и сигнальной молекулой [5]. Концепции «лактатного челнока» описывают роль L-лактата в доставке окислительных и глюконеогенных субстратов, а также в передаче сигналов клетками [5]. В медицине давно принято считать, что повышение уровня L-лактата в крови коррелирует с тяжестью заболевания или травмы [6]. Однако, имея в виду теорию «лактатного челнока», некоторые клиницисты теперь оценивают лактатемию как показатель «напряжения», а не как «стрессовый» биомаркер [6].

В современной литературе имеются также немногочисленные экспериментальные исследования, посвященные выяснению механизмов влияния L-лактата на сердечную деятельность. J. Zhang и соавт. в опытах на мышах показали, что L-лактат ускоряет поляризацию макрофагов M2, продуцирующих противовоспалительные цитокины, через сигнальный путь STAT3, а также оказывает кардиопротекторное действие после инфаркта миокарда за счет улучшения фракции выброса и фракционного укорочения, снижения апоптоза кардиомиоцитов и увеличения плотности микрососудов в зоне ишемии [7].

Есть мнение, что во время покоя или физической нагрузки L-лактат является основным энергетическим субстратом для здорового сердца [5]. Фактически в качестве энергетического субстрата для сердца L-лактат предпочтительнее глюкозы и свободных жирных кислот [8]. Поэтому не удивительно, что лечение сердечной недостаточности продвигается в направлении предоставления экзогенного L-лактата для улучшения сердечной функции. В клиническом исследовании M. Nalos и 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 [9]. Кроме того, исследования Т. Коуама и соавт. показали, что посткондиционирование с помощью крови, обогащенной лактатом, обеспечивает потенциальную кардиопротекцию у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ, в дальнейшем данным пациентам выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство [10]. Накапливаются данные, свидетельствующие о том, что L-лактат может быть многообещающим средством лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

В проведенном исследовании ишемия нижних конечностей во время ДИПост, вызывает значительное повышение уровня L-лактата в крови. Согласно имеющимся литературным сведениям L-лактат способен ингибировать перекисное окисление липидов (ПОЛ) и другие свободнорадикальные процессы [11], выраженность которых при реперфузии возрастает, и оказывает коронарорасширяющее действие, опосредованное NO [12, 13]. Кроме того, L-лактат может использоваться тканями (миокардом) после гипоксии предпочтительнее глюкозы, а также использование молочной кислоты для ресинтеза глюкозы и дальнейшего получения АТФ является важнейшей приспособительной реакцией кардиомиоцитов к гипоксии [14, 15]. Вышеизложенные факты дают основание полагать, что повышение уровня L-лактата в крови, сопровождающее ДИПост, имеет значение в реализации кардиопротекторного эффекта ДИПост.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что ДИПост и ПостЛ оказывают инфаркт-лимитирующий эффект при И/Р миокарда как у молодых, так и у старых крыс, а L-лактат участвует в реализации кардиопротекторного эффекта ДИПост.

### Заключение

1. ДИПост, которое воспроизводилось 15-минутной ишемией нижних конечностей и выполнялось через 10 мин после 30-минутной острой ишемии миокарда с последующей 120-минутной реперфузией, оказывало инфаркт-лимитирующий эффект и сопровождалось повышением уровня L-лактата в плазме крови у молодых и старых крыс на 128,4 и 133,9% ( $p < 0,001$ ), соответственно, по сравнению с интактными животными.

2. Выявлено, что ПостЛ, путем введения в левую общую яремную вену нейтрализованного L-лактата в дозе 10 мг/кг, которое осуществлялось на 25-й мин

реперфузии после 30-минутной острой ишемии миокарда, оказывает инфаркт-лимитирующий эффект. Этот эффект был менее выраженным, чем эффект ДИ-Пост, и приводил к уменьшению зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс на 26,7 и 25,5% ( $p < 0,01$ ), соответственно, по сравнению с контрольными возрастными группами.

**Литература**

(п.п. 1-3; 5-12; 14 см. References)

4. Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И., Губкин С.В., Маслов Л.Н. Кардиопротекторная эффективность фармакологического посткондиционирования с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с транзиторной гиперхолестеринемией. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2021; 18(2): 135-46. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-135-146>
13. Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И. О значимости монооксида азота в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2020; 17(3): 353-63. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-3-353-363>
15. Трекова Н.А., Аксельрод Б.А., Юдичев И.И., Гуськов Д.А., Маркин А.В., Попов А.М. Клинические аспекты динамики лактата крови во время операции на сердце и аорте в условиях искусственного кровообращения. *Анестезиология и реанимация*. 2016; 61(5): 324-9. <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2016-61-5-324-329>

**References**

1. Basalay M., Barsukevich V., Mastitskaya S., Mrochek A., Pernow J., Sjöquist P.-O., et al. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms. *Experimental Physiology*. 2012; 97(8): 908-17. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.064923>
2. Kushimoto S., Akaishi S., Sato T., Nomura R., Fujita M., Kudo D., et al. Lactate, a useful marker for disease mortality and severity but an unreliable marker of tissue hypoxia/hypoperfusion in critically ill patients. *Acute Med Surg*. 2016; 3(4): 293-7. <https://doi.org/10.1002/ams2.207>
3. Artiss J.D., Karcher R.E., Cavanagh K.T., Collins S.L., Peterson V.J., Varma S., et al. A liquid-stable reagent for lactic acid levels. Application to the Hitachi 911 and Beckman CX7. *Am J Clin Pathol*. 2000; 114(1): 139-43. <https://doi.org/10.1309/65UJ-FQ75-DVGC-XX1N>
4. Chepelev S.N., Vismont F.I., Goubkin S.V., Maslov L.N. Cardio-protective efficiency of pharmacological postconditioning using lactic acid in ischemia-reperfusion of the myocardium in rats with tran-

sitional hypercholesterolemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series*. 2021; 18(2): 135-46. (In Russian) <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-135-146>

5. Brooks G.A. The science and translation of lactate shuttle theory. *Cell Metabolism*. 2018; 27(4): 757-85. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.008>
6. Brooks G.A. Role of the Heart in Lactate Shuttling. *Front Nutr*. 2021; 8: 663560. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.663560>
7. Zhang J., Huang F., Chen L., Li G., Lei W., Zhao J., et al. Sodium lactate accelerates M2 macrophage polarization and improves cardiac function after myocardial infarction in mice. *Cardiovascular Therapeutics*. 2021; 2021: 5530541. <https://doi.org/10.1155/2021/5530541>
8. Bergman B.C., Tsvetkova T., Lowes B., Wolfel E.E. Myocardial glucose and lactate metabolism during rest and atrial pacing in humans. *Journal of Physiology*. 2009; 587(9): 2087-99. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.168286>
9. Nalos M., Leverve X.M., Huang S.J., Weisbrodt L., Parkin R., Seppele I.M., et al. Half-molar sodium lactate infusion improves cardiac performance in acute heart failure: a pilot randomised controlled clinical trial. *Critical Care*. 2014; 18(2): R48. <https://doi.org/10.1186/cc13793>
10. Koyama T., Munakata M., Akima T., Kageyama T., Shibata M., Moritani K., 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; 220: 146-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.176>
11. Groussard C., Morel L., 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; 89(1): 169-75. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.169>
12. Montoya J.J., Fernandez N., Monge L., Dieguez G., Villalon A.L. Nitric oxide-mediated relaxation to lactate of coronary circulation in the isolated perfused rat heart. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2011; 58(4): 392-8. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e318226bcf7>
13. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series*. 2020; 17(3): 353-63. (In Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-3-353-363>
14. Ichai C., Leverve X., Orban J.C. Lactate and acute heart failure syndrome / In: Mebazaa A., Gheorghide M., Zannad F.M., Parrillo J.E. (eds) *Acute Heart Failure*. Springer, London. 2008: 768-80. [https://doi.org/10.1007/978-1-84628-782-4\\_70](https://doi.org/10.1007/978-1-84628-782-4_70)
15. Trekova N.A., Akselerot B.A., Yudichev I.I., Gus'kova D.A., Mar-kin A.V., Popov A.M. Clinical aspects of the blood lactate dynamics during operations on the heart and the aorta in conditions of cardiopulmonary bypass. *Anesteziologiya i reanimatsiya*. 2016; 61(5): 324-9. (In Russian). <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2016-61-5-324-329>

**Сведения об авторах:**

**Чепелев Сергей Николаевич**, ст. преподаватель (аспирант) каф. патологической физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет», e-mail: drserge1991@gmail.com;

**Висмонт Франтишек Иванович**, доктор мед. наук, чл.-корр. НАН Беларуси, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, проф., зав. каф. патологической физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет», e-mail: patfiz@bsmu.by;

**Губкин Сергей Владимирович**, доктор мед. наук, чл.-корр. НАН Беларуси, проф., директор ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», e-mail: goubkin@yandex.by