

**КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА**  
**CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE**

УДК 616.127-005-085-092.9:616.153  
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-135-146>

Поступила в редакцию 25.01.2021  
Received 25.01.2021

**С. Н. Чепелев<sup>1</sup>, Ф. И. Висмонт<sup>1</sup>, С. В. Губкин<sup>2</sup>, Л. Н. Маслов<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>*Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

<sup>3</sup>*Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского  
медицинского центра РАН, Томск, Российская Федерация*

**КАРДИОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО  
ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ  
ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У КРЫС С ТРАНЗИТОРНОЙ  
ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ**

**Аннотация.** Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от сердечно-сосудистой патологии. Принимая во внимание высокую медицинскую и социальную значимость проблемы лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и острым инфарктом миокарда, поиск новых эффективных методов предотвращения или ослабления ишемического повреждения миокарда и выяснение механизмов их реализации является актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины.

Целью исследования было экспериментально проверить кардиопротекторную эффективность фармакологического посткондиционирования с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с транзитной гиперхолестеринемией.

В ходе исследования установлено, что дистанционное ишемические посткондиционирование (ДИПостК) при ишемии-реперфузии миокарда приводит к повышению уровня лактата в крови крыс, что оказывает инфаркт-лимитирующий эффект. Выявлено, что введение в кровоток животным лактата в дозе 10 мг/кг через 25 мин после начала реперфузии, как и при ДИПостК, приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка. Фармакологическое посткондиционирование с помощью лактата не эффективно в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка крыс с транзитной гиперхолестеринемией. Наличие такого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, как гиперхолестеринемия, может служить критерием для исключения применения фармакологического посткондиционирования с помощью лактата в качестве способа уменьшения ишемических и реперфузионных повреждений миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда.

**Ключевые слова:** фармакологическое посткондиционирование, ишемия, реперфузия, кардиопротекторная эффективность, зона риска, зона некроза, гиперлактатемия, молочная кислота, транзитная гиперхолестеринемия, крысы

**Для цитирования:** Кардиопротекторная эффективность фармакологического посткондиционирования с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с транзитной гиперхолестеринемией / С. Н. Чепелев [и др.] // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 135–146. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-135-146>

**S. N. Chepelev<sup>1</sup>, F. I. Vismont<sup>1</sup>, S. V. Goubkin<sup>2</sup>, L. N. Maslov<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

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

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

**CARDIOPROTECTIVE EFFICIENCY OF PHARMACOLOGICAL POSTCONDITIONING  
USING LACTIC ACID IN ISCHEMIA-REPERFUSION OF THE MYOCARDIUM  
IN RATS WITH TRANSITIONAL HYPERCHOLESTEROLEMIA**

**Abstract.** Cardiovascular disease is the leading cause of death all over the world: for no other reason as many people die every year as from the cardiovascular disease. Taking into account the high medical and social significance of the problem of treating patients with coronary heart disease and acute myocardial infarction, the search for new effective methods of preventing or weakening ischemic myocardial damage and revealing the mechanisms of their implementation is an urgent task of modern experimental and clinical medicine.

The aim of the study was to experimentally test the cardioprotective efficiency of pharmacological postconditioning with lactic acid in myocardial ischemia-reperfusion in rats with transient hypercholesterolemia.

In the course of the study, it was found that remote ischemic postconditioning (RIPostC) during myocardial ischemia-reperfusion leads to an increase in the level of lactate in the blood and has an infarction-limiting effect in rats. It was revealed that lactate, after injection into the bloodstream of animals at a dose of 10 mg/kg 25 minutes after the start of reperfusion, like RIPostC, leads to a decrease in the necrosis area in the left ventricular of the myocardium. Pharmacological postconditioning with lactate is ineffective in the limiting necrosis area in the myocardium of the left ventricle of rats with transient hypercholesterolemia. The presence of such a risk factor for cardiovascular diseases as hypercholesterolemia can serve as a criterion for excluding the use of pharmacological postconditioning with lactate as a way to reduce ischemic and reperfusion damage to the myocardium in patients with acute myocardial infarction.

**Ключевые слова:** pharmacological postconditioning, ischemia, reperfusion, cardioprotective efficiency, risk area, necrosis area, hyperlactatemia, lactic acid, transient hypercholesterolemia, rats

**For citation:** Chepelev S. N., Vismont F. I., Goubkin S. V., Maslov L. N. Cardioprotective efficiency of pharmacological postconditioning using lactic acid in ischemia-reperfusion of the myocardium in rats with transitional hypercholesterolemia. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 135–146 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-135-146>

**Введение.** В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности в развитых странах мира и в Республике Беларусь в частности [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 [2–6].

В 2003 г. Z. Q. Zhao с соавт. [7] сообщили, что механическое посткондиционирование (ПостК), состоящее из коротких прерывистых циклов ишемии, чередующихся с реперфузией, после ишемического события может смягчить последствия реперфузионного повреждения. Согласно данным, полученным за последнее десятилетие в ряде фундаментальных научных и клинических исследований, ишемическое ПостК является эффективным методом снижения реперфузионного повреждения [4, 5, 7–9].

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 [6, 10–12].

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, этот метод безопасен, дешев и малоинвазивен; 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 кондиционирования и особенно ДИПостК при ишемии-реперфузии миокарда, все еще до конца не изучены [3, 5, 6, 9, 13].

Принимая во внимание тот факт, что гипоперфузия, ишемия органов и тканей приводят к повышению уровня молочной кислоты (лактата) в крови, которая оказывает коронарное сосудорасширяющее действие за счет выделения эндотелием сосудов монооксида азота (NO) [14, 15] и способна ингибировать перекисное окисление липидов и свободнорадикальные процессы [16], выраженность которых при реперфузии возрастает, и что лактат, используемый тканями и особенно миокардом после гипоксии, предпочтительнее глюкозы [17, 18], были основания по-

лагать, что повышение уровня лактата в крови (гиперлактатемия) позволит уменьшить реперфузионное повреждение миокарда, а соответственно, подтвердит выдвинутое нами предположение о его участии в реализации кардиопротекторных эффектов ДИПостК. Так, по результатам ранее проведенного нами исследования установлено, что повышенный уровень молочной кислоты в крови, который наблюдается после 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий через 10 мин после 30-минутной острой ишемии миокарда, инициирует кардиопротекторный эффект ДИПостК, а фармакологическое ПостК с помощью лактата, вводимого в дозе 10 мг/кг через 25 мин после начала реперфузии, оказывает инфаркт-лимитирующий эффект, близкий к наблюдаемому при ДИПостК [19, 20].

В клинической практике необходимость защиты миокарда от повреждения, вызванного ишемией и реперфузией, чаще всего необходима пациентам с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), к числу которых относится и гиперхолестеринемия (ГХЕ) [21, 22].

В то же время в современной литературе отсутствуют сведения, касающиеся изучения кардиопротекторной эффективности фармакологического ПостК с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда у крыс при наличии такого сопутствующего фактора риска ССЗ, как ГХЕ.

Цель исследования – экспериментально проверить кардиопротекторную эффективность фармакологического посткондиционирования с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с транзиторной гиперхолестеринемией.

**Материалы и методы исследования.** Исследование кардиопротекторной эффективности фармакологического ПостК с помощью молочной кислоты проведено на 55 наркотизированных нелинейных белых крысах-самцах массой  $210 \pm 20$  г, возрастом  $4 \pm 1$  мес. Из них, с учетом выживаемости животных после острой ишемии миокарда (ОИМ) и последующих процедур, для обработки и анализа результатов исследования было отобрано 44 крысы.

Все животные в начале эксперимента случайным образом были разделены на 4 группы: 1-я – физиологический раствор + ишемия-реперфузия (Физ. р-р + И/Р) – группа животных ( $n = 12$ ), которым на протяжении 10 дней интрагастрально с помощью зонда вводили 0,9 %-ный раствор NaCl в дозе 10 мл/кг 1 раз в сутки с последующей ишемией (30 мин) и реперфузией (120 мин) миокарда; 2-я – ГХЕ + ишемия-реперфузия (ГХЕ + И/Р) – группа животных ( $n = 13$ ), которым на протяжении 10 дней интрагастрально с помощью зонда вводили 10 %-ный раствор холестерина (Sigma-Aldrich, США) на оливковом масле в дозе 10 мл/кг 1 раз в сутки с последующей ишемией (30 мин) и реперфузией (120 мин) миокарда; 3-я – физиологический раствор + ишемия-реперфузия + лактат (Физ. р-р + И/Р + лактат) – группа животных ( $n = 14$ ), которым на протяжении 10 дней интрагастрально с помощью зонда вводили 0,9 %-ный раствор NaCl в дозе 10 мл/кг 1 раз в сутки с последующей ишемией (30 мин) и реперфузией (120 мин) миокарда, 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,  $\geq 98$  %) (Sigma-Aldrich, США); 4-я – ГХЕ + ишемия-реперфузия + лактат (ГХЕ + И/Р + лактат) – группа животных ( $n = 16$ ), которым на протяжении 10 дней интрагастрально с помощью зонда вводили 10 %-ный раствор холестерина (Sigma-Aldrich, США) на оливковом масле в дозе 10 мл/кг 1 раз в сутки с последующей ишемией (30 мин) и реперфузией (120 мин) миокарда, 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,  $\geq 98$  %) (Sigma-Aldrich, США).

Эксперименты проводили в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными, а также руководствуясь требованиями Европейской конвенции от 18.03.1986 о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях [23, 24].

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 [25]. 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 проводили с 8.00 до 18.00. Формирование экспериментальных групп животных осуществлялось методом случайной выборки.

Транзиторную ГХЕ вызывали путем интрагастрального введения с помощью зонда 10 %-ного раствора холестерина (Sigma-Aldrich, США) на оливковом масле в дозе 10 мл/кг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней, крысам без ГХЕ вводили 0,9 %-ный раствор NaCl. Для подтверждения ГХЕ у животных использовали автоматический биохимический анализатор A25 Random Access Analyzer (BioSystems S. A., Испания), с помощью которого определяли содержание триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (ОХ) в сыворотке крови. Воспроизведение экспериментальных протоколов выполняли через 24 ч после последнего введения холестерина на оливковом масле либо физиологического раствора.

Острую коронарную недостаточность у крыс воспроизводили по методике, описанной С. Clark с соавт. [26]. 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 контролировали по давлению в трахее, нормальным значением которого на вдохе считалось 10–15 мм рт. ст. Температуру тела измеряли в прямой кишке с помощью электротермометра (Harvard, Великобритания) и поддерживали 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 [5, 10]. 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 [5, 10].

В ходе экспериментов непрерывно регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении и системное АД, полученные при этом данные обрабатывали с помощью компьютерной программы Spike 4. Для определения АД крысам канюлировали правую общую сонную артерию. Изучали также следующие показатели гемодинамики: среднее АД ( $АД_{ср}$ ), частоту сердечных сокращений (ЧСС), двойное произведение (ДП).  $АД_{ср}$  рассчитывали как  $АД_{диастолическое} + 1/3 (АД_{систолическое} - АД_{диастолическое})$ , ДП – как  $ЧСС \cdot АД_{систолическое} / 100$ . Показатели гемодинамики регистрировали непрерывно в течение эксперимента и оценивали 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 подсчитывали общую 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), а также определяли 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 выявлялі 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 [27]. 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  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин) левый желудочек разрезали на 6 поперечных срезов, которые затем взвешивали и сканировали с обеих сторон при помощи сканера Epson.

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 вычисляли по формуле

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

где  $m_{\text{среза}}$  – масса всего среза, мг.

Для расчета общей зоны риска использовали следующую формулу:

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

где  $\sum m_{\text{риска}}$  – арифметическая сумма значений масс зон риска всех срезов левого желудочка, мг;  $m_{\text{ЛЖ}}$  – масса левого желудочка, мг.

После этого для идентификации зоны некроза срезы помещали в 1 %-ный раствор 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида на 15 мин при температуре  $37,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . 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  $37,0\text{ }^{\circ}\text{C}$  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 в каждом срезе ( $m_{\text{некроза}}$ ) для каждого отдельного среза вычисляли по формуле

$$m_{\text{некроза}} = \frac{\bar{s}_{\text{некроза}} \cdot m_{\text{среза}}}{\bar{s}_{\text{среза}}}.$$

Для расчета общей зоны некроза в миокарде левого желудочка крыс использовали формулу

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

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 (в группах Физ. р-р + И/Р + лактат и ГХЕ + И/Р + лактат) 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 получали путем растворения 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 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий [19, 20].

Уровень лактата в цельной крови, взятой из левой общей яремной вены, определяли при помощи анализатора Lactate Pro 2 (Arkray, Япония) малообъемным методом (0,3 мкл крови) с ис-

пользованием тест-полосок для биохимических исследований (Lactate Pro 2 Test Strip, Arkray, Япония).

Полученные результаты анализировали с использованием стандартных пакетов статистических программ Statistica 13.3 и GraphPad Prism. 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 крыс после острой коронарной окклюзии составила 80,0 % (11 крыс из 55 погибли в период острой ишемии миокарда и реперфузии). При этом в группе Физ. р-р + И/Р выживаемость животных составила 83,3 %; в группе ГХЕ + И/Р – 76,9; в группе Физ. р-р + И/Р + лактат – 85,7; а в группе ГХЕ + И/Р + лактат – 75,0 %. Таким образом, количество животных в экспериментальных группах с учетом их выживаемости стало следующим: Физ. р-р + И/Р – 10 крыс, ГХЕ + И/Р – 10, Физ. р-р + И/Р + лактат – 12, ГХЕ + И/Р + лактат – 12 крыс.

У крыс с ГХЕ содержание ТГ в сыворотке крови составило  $1,55 \pm 0,11$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ), ОХ –  $5,91 \pm 0,41$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ). У крыс без ГХЕ содержание ТГ составило  $0,25 \pm 0,05$  ммоль/л, ОХ –  $2,76 \pm 0,06$  ммоль/л. Таким образом, у крыс с ГХЕ имело место статистически значимое повышение содержания в сыворотке крови ТГ (в 6,2 раза) и ОХ (в 2,1) раза по сравнению с их содержанием у крыс без ГХЕ ( $p < 0,01$ ).

У животных в группах Физ. р-р + И/Р и ГХЕ + И/Р статистически значимых отличий АД<sub>ср</sub> и ЧСС на протяжении эксперимента по сравнению с их исходными значениями не выявлено. У крыс, которым через 25 мин после начала реперфузии осуществлялось внутривенное введение раствора лактата в дозе 10 мг/кг (Физ. р-р + И/Р + лактат и ГХЕ + И/Р + лактат), статистически значимых отличий АД<sub>ср</sub> и ЧСС на протяжении эксперимента по сравнению с исходными значениями также не выявлено (см. таблицу).

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 продолжительности аритмий в исследуемых группах: Физ. р-р + И/Р – 182 (25; 240); ГХЕ + И/Р – 259 (107; 379); Физ. р-р + И/Р + лактат – 76 (27; 152); ГХЕ + И/Р + лактат – 105 (66; 192) (рис. 1).

В ходе исследования также установлено, что в группе Физ. р-р + И/Р у 7 из 10 крыс отмечалась ФЖ, а у 9 животных данной группы была выявлена ПЖТ. Реперфузионные нарушения сердечного ритма имели место у 8 крыс данной группы. В группе ГХЕ + И/Р в период острой коронарной окклюзии у 10 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а ПЖТ имела место у 11 крыс. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались у 11 животных данной группы. В группе Физ. р-р + И/Р + лактат в период 30-минутной ишемии миокарда ФЖ и ПЖТ были выявлены у 10 из 12 крыс. Реперфузионные аритмии имели место у 7 животных группы Физ. р-р + И/Р + лактат. В группе ГХЕ + И/Р + лактат в период острой коронарной окклюзии у 9 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а ПЖТ имела место у 10 крыс. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались у 8 животных данной группы.

**Изменение показателей гемодинамики на протяжении эксперимента у крыс в исследуемых группах**  
**Changes in the hemodynamic parameters in the rat experiment in the study groups**

Показатели гемодинамики		Контроль (И/Р)		Опыт (И/Р + лактат)	
		Группа с ГХЕ (n = 10)	Группа с физ. р-ром (n = 10)	Группа с ГХЕ (n = 12)	Группа с физ. р-ром (n = 12)
До начала ОИМ	АД <sub>ср</sub>	81 ± 4	84 ± 5	80 ± 4	82 ± 3
	ЧСС	414 ± 17	410 ± 12	416 ± 16	410 ± 15
Начало ОИМ	АД <sub>ср</sub>	71 ± 3	73 ± 4	68 ± 5	69 ± 4
	ЧСС	433 ± 11	429 ± 7	437 ± 19	434 ± 16
Начало реперфузии	АД <sub>ср</sub>	76 ± 5	77 ± 5	74 ± 3	76 ± 4
	ЧСС	436 ± 25	426 ± 18	441 ± 18	420 ± 23
30' реперфузии	АД <sub>ср</sub>	78 ± 4	77 ± 5	73 ± 4	75 ± 4
	ЧСС	440 ± 18	427 ± 16	445 ± 19	424 ± 21
60' реперфузии	АД <sub>ср</sub>	76 ± 6	76 ± 4	75 ± 5	78 ± 5
	ЧСС	433 ± 13	423 ± 14	434 ± 24	415 ± 21
90' реперфузии	АД <sub>ср</sub>	79 ± 5	75 ± 4	77 ± 5	78 ± 4
	ЧСС	422 ± 15	434 ± 16	436 ± 25	417 ± 18
120' реперфузии	АД <sub>ср</sub>	80 ± 6	82 ± 5	79 ± 4	80 ± 3
	ЧСС	418 ± 14	419 ± 19	431 ± 21	420 ± 17

Таким образом, длительность ишемических нарушений сердечного ритма в исследуемых группах 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 влияние на выраженность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной ОИМ. Тем не менее, в группах фармакологического ПостК с помощью 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 лактата.

При изучении инфаркт-лимитирующего эффекта фармакологического ПостК при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с транзиторной ГХЕ статистически значимых различий между анализируемыми группами по показателю размера зоны риска в миокарде левого желудочка

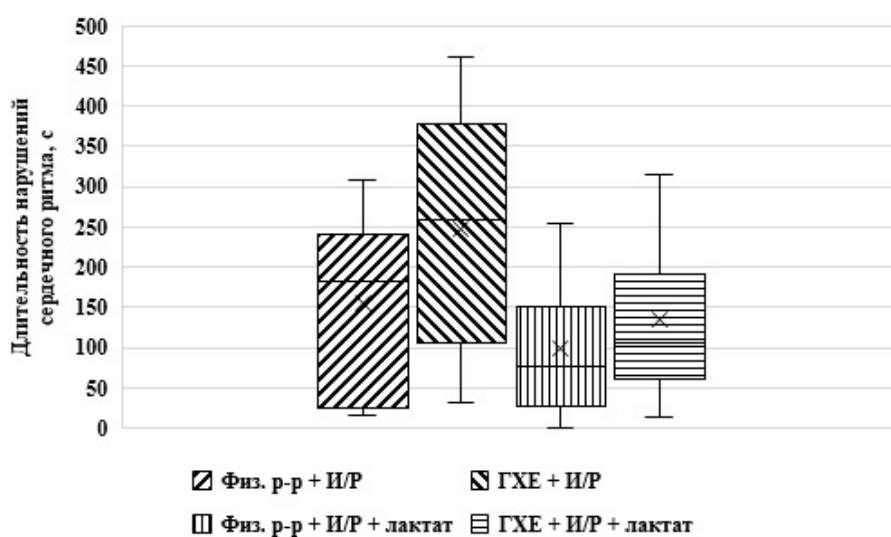


Рис. 1. Длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии миокарда у крыс в исследуемых группах

Fig. 1. Duration of cardiac arrhythmias for 30-minute ischemia and 120-minute myocardial reperfusion in rats in the study groups

не выявлено. Так, ишемическая зона в группе Физ. р-р + И/Р составила  $54 \pm 2$  %, в группе ГХЕ + И/Р –  $55 \pm 4$ , в группе Физ. р-р + И/Р + лактат –  $52 \pm 3$ , в группе ГХЕ + И/Р + лактат –  $53 \pm 4$  %. Таким образом, во всех анализируемых группах 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 Физ. р-р + И/Р составил  $45 \pm 4$  %, а в группе ГХЕ + И/Р –  $43 \pm 4$  %. После внутривенного введения животным лактата (10 мг/кг), которое осуществлялось через 25 мин после начала реперфузии, у крыс при ишемии и реперфузии миокарда в левом желудочке формировались следующие размеры зон некроза: в группе Физ. р-р + И/Р + лактат –  $32 \pm 3$  % ( $p < 0,05$ ), а в группе ГХЕ + И/Р + лактат –  $42 \pm 5$  % (рис. 2).

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

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 нарушения обмена веществ, в частности липидного обмена. В исследовании 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 [28].

Многочисленные экспериментальные исследования посвящены выявлению возможных причин отсутствия противоишемического эффекта ПостК у экспериментальных животных с ГХЕ. 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. В частности, отсутствие инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК

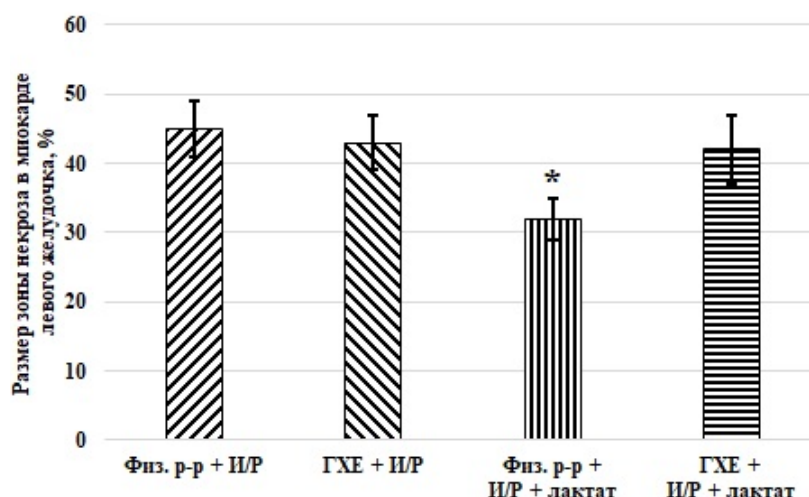


Рис. 2. Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка в исследуемых группах.

\* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) размеров зоны некроза в группе Физ. р-р + И/Р + лактат по сравнению с другими исследуемыми группами

Fig. 2. Necrosis area sizes in the left ventricular myocardium in the study groups.

\* – statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) in the necrosis area size in the group Phys. solution + I/R + lactate in comparison to other study groups



у животных с экспериментальной моделью ГХЕ сопровождается существенным снижением фосфорилирования киназы гликоген-синтазы  $3\beta$  [29, 30], а также Akt (протеинкиназа B), ERK (Extracellular signal-regulated kinases), p70 рибосомальной S6 киназы (p70S6K) [31]. В то же время уровень фосфорилирования данных киназ у животных с нормальным уровнем холестерина в сыворотке крови был существенно выше, чем у животных с ГХЕ.

Кроме того, в исследовании M. Sack с соавт. (2011) установлено, что в условиях ГХЕ у экспериментальных животных отсутствие инфаркт-лимитирующего эффекта при ишемии-реперфузии миокарда может быть связано с нарушением синтеза монооксида азота (NO), который также имеет важное значение в реализации кардиопротекторных эффектов ПостК [32]. В частности, при ГХЕ нарастающая митохондриальная дисфункция приводит к повышению оксидации тетрагидробиоптерина (ТГБП), что приводит к снижению его содержания в клетке. Потеря ТГБП как молекулы-кофактора эндотелиальной NO-синтазы приводит к значительному снижению 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 объясняется отсутствием инфаркт-лимитирующего эффекта фармакологического ПостК с помощью лактата у крыс с экспериментальной моделью транзиторной ГХЕ.

**Заключение.** Установлено, что ДИПостК при ишемии-реперфузии миокарда приводит к повышению уровня лактата в крови крыс, оказывая инфаркт-лимитирующий эффект. Выявлено, что введение в кровоток животным лактата в дозе 10 мг/кг через 25 мин после начала реперфузии, как и при ДИПостК, приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка. Это дает основание полагать, что повышенный уровень молочной кислоты в крови инициирует кардиопротекторный эффект ДИПостК. Фармакологическое посткондиционирование с помощью лактата не эффективно в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка крыс с транзиторной гиперхолестеринемией. Наличие такого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, как гиперхолестеринемия, может служить критерием для исключения применения фармакологического посткондиционирования с помощью лактата в качестве способа уменьшения ишемических и реперфузионных повреждений миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда.

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

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

### Список использованных источников

1. Сердечно-сосудистые заболевания в Республике Беларусь: анализ ситуации и стратегии контроля / А. Г. Мрочек [и др.]. – Минск : Беларус. навука. – 2011. – 340 с.
2. Эволюционные аспекты кардиопротекции / И. В. Шемарова [и др.] // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. – 2018. – Т. 54, № 1. – С. 9–19.
3. Кардиопротективные эффекты ишемического кондиционирования: современные представления о механизмах, экспериментальные подтверждения, клиническая реализация / А. Е. Баутин [и др.] // Трансляц. медицина. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 50–62.
4. Адаптивный феномен ишемического посткондиционирования сердца. Перспективы клинического применения / Л. Н. Маслов [и др.] // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2013. – Т. 68, № 1. – С. 10–20.
5. 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 // Креатив. кардиология. – 2007. – № 1–2. – С. 75–101.
6. Heusch, G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning / G. Heusch // Circ. Res. – 2015. – Vol. 116, N 4. – P. 674–699. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305348>
7. 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, N 2. – P. H579–H588. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01064.2002>
8. Interaction of risk factors, comorbidities, and comedication with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning / P. Ferdinandy [et al.] // Pharmacol. Rev. – 2014. – Vol. 66, N 4. – P. 1142–1174. <https://doi.org/10.1124/pr.113.008300>

9. 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>
10. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms / M. Basalay [et al.] // *Exp. Physiol.* – 2012. – Vol. 97, N 8. – P. 908–917. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.064923>
11. Кардиопротекторная эффективность дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс / Ф. И. Висмонт [и др.] // *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. рецензир. науч. работ / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной*. – Минск, 2017. – Вып. 7. – С. 181–186.
12. Donato, M. Protecting the heart from ischemia/reperfusion injury: an update on remote ischemic preconditioning and postconditioning / M. Donato, P. Evelson, R. J. Gelpi // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2017. – Vol. 32, N 6. – P. 784–790. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000447>
13. 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.
14. Nitric oxide-mediated relaxation to lactate of coronary circulation in the isolated perfused rat heart / J. J. Montoya [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 58, N 4. – P. 392–398. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e318226bcf7>
15. 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.
16. Free radical scavenging and antioxidant effects of lactate ion: an in vitro study / C. Groussard [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2000. – Vol. 89, N 1. – P. 169–175. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.169>
17. Ichai, C. Lactate and acute heart failure syndrome: in the book acute heart failure / C. Ichai, X. Leverve, J. C. Orban // *Acute Heart Failure / A. Mebazaa, M. Gheorghide, F. M. Zannad, J. E. Parrillo (eds)*. – London : Springer, 2008. – P. 768–780.
18. 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.
19. 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.
20. Чепелев, С. Н. Инфаркт-лимитирующий эффект фармакологического посткондиционирования с помощью молочной кислоты у крыс и значимость монооксида азота в механизмах его реализации / С. Н. Чепелев, Ф. И. Висмонт, С. В. Губкин // *Новости мед.-биол. наук*. – Т. 20, № 2. – С. 55–62.
21. Липовецкий, Б. М. Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга: рук. для врачей и студентов-медиков / Б. М. Липовецкий. – СПб. : Эко-Вектор, 2012. – 75 с.
22. Effect of hypercholesterolaemia on myocardial function, ischaemia–reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning and remote conditioning / I. Andreadou [et al.] // *Brit. J. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 174, N 12. – P. 1555–1569. <https://doi.org/10.1111/bph.13704>
23. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes [Electronic resource]. – Mode of access: [www.eur-lex.europa.eu](http://www.eur-lex.europa.eu). – Date of access: 10.01.2021.
24. Технический кодекс установившейся практики 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика», утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 56 от 28.03.2008 г. – Минск, 2008. – 35 с.
25. О нормах кормления лабораторных животных и продуцентов : приказ М-ва здравоохранения СССР от 10 марта 1966 г. № 163 // *Правовая Россия [Электронный ресурс]*. – Режим доступа: <http://lawru.info/dok/1966/03/10/n1190735.htm>. – Дата доступа: 10.01.2021.
26. Coronary artery ligation in anesthetized rats as a method for the production of experimental dysrhythmias and for the determination of infarct size / C. Clark [et al.] // *J. Pharmacol Methods*. – 1980. – Vol. 3, N 4. – P. 357–368. [https://doi.org/10.1016/0160-5402\(80\)90077-7](https://doi.org/10.1016/0160-5402(80)90077-7)
27. Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique / M. C. Fishbein [et al.] // *Am. Heart J.* – 1981. – Vol. 101, N 5. – P. 593–600. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(81\)90226-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(81)90226-x)
28. Ferdinandy, P. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning and postconditioning / P. Ferdinandy, R. Schulz, G. Baxter // *Pharmacol. Rev.* – 2007. – Vol. 59, N 4. – P. 418–458. <https://doi.org/10.1124/pr.107.06002>
29. Hypercholesterolemia abrogates the cardioprotection of ischemic postconditioning in isolated rat heart: roles of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  and the mitochondrial permeability transition pore / N. Wu [et al.] // *Cell. Biochem. Biophys.* – 2014. – Vol. 69, N 1. – P. 123–130. <https://doi.org/10.1007/s12013-013-9778-2>
30. Regular treadmill exercise restores cardioprotective signaling pathways in obese mice independently from improvement in associated co-morbidities / S. Pons [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2013. – Vol. 54. – P. 82–89. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.11.010>
31. High cholesterol diet effects on ischemia-reperfusion injury of the heart / V. D'Annunzio [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 90, N 9. – P. 1185–1196. <https://doi.org/10.1139/y2012-085>
32. Sack, M. The role of comorbidities in cardioprotection / M. Sack, E. Murphy // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 16, N 3–4. – P. 267–272. <https://doi.org/10.1177/1074248411408313>

## References

1. Mrochek A. G., Grakovich A. A., Kozlov I. D., Gorbachev V. V. *Cardiovascular diseases in the Republic of Belarus: the analysis of the situation and control strategy*. Minsk, Belaruskaya navuka Publ., 2011. 340 p. (in Russian).
2. Shemarova I. V., Nesterov V. P., Korotkov S. M., Silkin Yu. A. Evolutionary aspects of cardioprotection. *Zhurnal evolyutsionnoi biokhimii i fiziologii* [Journal of evolutionary biochemistry and physiology], 2018, vol. 54, no. 1, pp. 9–19 (in Russian).
3. 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).
4. Maslov L. N., Mrochek A. G., Khaliulin I. G., Khanush L., Pei Zh. M., Zhang I. Adaptive phenomenon of ischemic postconditioning of the heart. Perspectives of clinical use. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2013, vol. 68, no. 1, pp. 10–20 (in Russian).
5. 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).
6. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre, post, and remote conditioning. *Circulation Research*, 2015, vol. 116, no. 4, pp. 674–699. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305348>
7. 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, no. 2, pp. H579–H588. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01064.2002>
8. Ferdinandy P., Hausenloy D. J., Heusch G., Baxter G. F., Schulz R. Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning. *Pharmacological Reviews*, 2014, vol. 66, no. 4, pp. 1142–1174. <https://doi.org/10.1124/pr.113.008300>
9. 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 and Hematological Disorders-Drug Targets*, 2008, vol. 8, no. 1, pp. 47–65. <https://doi.org/10.2174/187152908783884966>
10. 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. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.064923>
11. Vismont F. I., Chepelev S. N., Glebov A. N., Yushkevich P. F. Cardioprotective efficiency of remote ischemic postconditioning during ischemia-reperfusion in old rats. *BGMU v avangarde meditsinskoi nauki i praktiki. Sbornik retsenziruemykh nauchnykh rabot. Vypusk 7* [BSMU at the forefront of medical science and practice: a collection of peer-reviewed scientific papers. Iss. 7]. Minsk, 2017, pp. 181–186 (in Russian).
12. 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>
13. Vismont F. I., Chepelev S. N., Yushkevich 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. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 424–433 (in Russian).
14. Montoya J. J., Fernández N., Monge L., Diéguez G., Villalón A. L. Nitric oxide-mediated relaxation to lactate of coronary circulation in the isolated perfused rat heart. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2011, vol. 58, no. 4, pp. 392–398. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e318226bcf7>
15. Chepelev S. N., Vismont F. I. Significance of nitrogen monoxide in the implementation of the infarct-limiting effect of remote ischemic postconditioning in myocardial ischemia-reperfusion in young and old rats. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya meditsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 353–364. (in Russian).
16. 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*, 2000, vol. 89, no. 1, pp. 169–175. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.169>
17. Ichai C., Leverve X., Orban J. C. Lactate and acute heart failure syndrome. *Acute Heart Failure*. London, 2008, pp. 768–780.
18. Trekova N. A., Aksel'rod B. A., Yudichev I. I., Gus'kov D. A., Markin A. V., Popov A. M. Clinical aspects of the dynamics of blood lactate during surgery on the heart and aorta under conditions of cardiopulmonary bypass. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesia and resuscitation*, 2016, vol. 61, no. 5, pp. 324–329.
19. Chepelev S. N., Vismont F. I., Gubkin 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).
20. Chepelev S. N., Vismont F. I., Gubkin S. V. Infarct-limiting effect of pharmacological postconditioning using lactic acid in rats and the significance of nitrogen monoxide in mechanisms of its realization. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk = News of biomedical sciences*, 2020, vol. 20, no. 2, pp. 55–62.
21. Lipovetskii B. M. *Dyslipidemias, atherosclerosis and their relationship with ischemic heart and brain disease: manual for doctors and medical students*. St. Petersburg, Eko-Vektor Publ., 2012, 75 p.

22. Andreadou I., Iliodromitis E. K., Lazou A., Görbe A., Giricz Z., Schulz R., Ferdinandy P. Effect of hypercholesterolemia on myocardial function, ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning and remote conditioning. *British Journal of Pharmacology*, 2017, vol. 174, no. 12, pp. 1555–1569. <https://doi.org/10.1111/bph.13704>

23. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. Available at: <http://www.eur-lex.europa.eu> (accessed 10.01.2021).

24. *Technical Code of Good Practice 125-2008. Good Laboratory Practice, approved by the Republic of Belarus Ministry of Health decree № 56 from 28.03.2008*. Minsk, 2008. 35 p. (in Russian).

25. On the norms of feeding laboratory animals and producers: order of the USSR Ministry of Health on March 10, 1966 N 163. *Legal Russia*. Available at: <http://lawru.info/dok/1966/03/10/n1190735.htm> (accessed 10.01.2021) (in Russian).

26. Clark C., Foreman M. I., Kane K. A., McDonald F. M., Parratt J. R. Coronary artery ligation in anesthetized rats as a method for the production of experimental dysrhythmias and for the determination of infarct size. *Journal of Pharmacological Methods*, 1980, vol. 3, no. 4, pp. 357–368. [https://doi.org/10.1016/0160-5402\(80\)90077-7](https://doi.org/10.1016/0160-5402(80)90077-7)

27. Fishbein M. C., Meerbaum S., Rit J., Lando U., Kanmatsuse K., Mercier J. C., Corday E., Ganz W. Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique. *American Heart Journal*, 1981, vol. 101, no. 5, pp. 593–600. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(81\)90226-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(81)90226-x)

28. Ferdinandy P., Schulz R., Baxter G. F. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning and postconditioning. *Pharmacological Reviews*, 2007, vol. 59, no. 4, pp. 418–458. <https://doi.org/10.1124/pr.107.06002>

29. Wu N., Zhang X., Guan Y., Shu W., Jia P., Jia D. 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, vol. 69, no. 1, pp. 123–130. <https://doi.org/10.1007/s12013-013-9778-2>

30. Pons S., Martin V., Portal L., Zini R., Morin D., Berdeaux A., Ghaleh B. Regular treadmill exercise restores cardioprotective signaling pathways in obese mice independently from improvement in associated co-morbidities. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2013, vol. 54, pp. 82–89. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.11.010>

31. D'Annunzio V., Donato M., Buchholz B., Perez V., Miksztowicz V., Berg G., Gelpi R. J. High cholesterol diet effects on ischemia-reperfusion injury of the heart. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2012, vol. 90, no. 9, pp. 1185–1196. <https://doi.org/10.1139/y2012-085>

32. Sack M., Murphy E. The role of comorbidities in cardioprotection. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 2011, vol. 16, no. 3–4, pp. 267–272. <https://doi.org/10.1177/1074248411408313>

## Информация об авторах

*Чепелев Сергей Николаевич* – ст. преподаватель. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: [drserge1991@gmail.com](mailto:drserge1991@gmail.com)

*Висмонт Франтишек Иванович* – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: [patfiz@bsmu.by](mailto:patfiz@bsmu.by)

*Губкин Сергей Владимирович* – д-р мед. наук, профессор, директор. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: [goubkin@yandex.ru](mailto:goubkin@yandex.ru)

*Маслов Леонид Николаевич* – д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории. Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (ул. Киевская, 111А, 634012, г. Томск, Российская Федерация). E-mail: [maslov@cardio-tomsk.ru](mailto:maslov@cardio-tomsk.ru)

## Information about the authors

*Sergey N. Chepelev* – Senior Lecturer. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [drserge1991@gmail.com](mailto:drserge1991@gmail.com)

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

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

*Leonid N. Maslov* – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory. Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111A, Kievskaya Str., 634012, Tomsk, Russian Federation). E-mail: [maslov@cardio-tomsk.ru](mailto:maslov@cardio-tomsk.ru)