

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА
CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 616.127-005-085-092.9:616.153
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-135-150>

Поступила в редакцию 18.10.2021
Received 18.10.2021

С. Н. Чепелев¹, Ф. И. Висмонт¹, С. В. Губкин²

¹*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*
²*Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ ЛАКТАТА
ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС
И КРЫС С ТРАНЗИТОРНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ**

Аннотация. 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 и реперфузионного повреждения миокарда и выяснение механизмов их реализации является актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины.

Целью исследования являлось проведение сравнительного анализа и выяснение особенностей кардиопротекторной эффективности посткондиционирования (ПостК) с помощью лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и крыс с транзиторной гиперхолестеринемией (ГХЕ).

Установлено, что дистантное ишемическое посткондиционирование (ДИПостК) при ишемии-реперфузии миокарда оказывает инфаркт-лимитирующий эффект и сопровождается повышением уровня лактата в крови, а введение в кровотоки животным лактата в дозе 10 мг/кг через 25 мин после начала реперфузии приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс. Однако ПостК с помощью лактата не было эффективным в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс с транзиторной ГХЕ.

Есть основания полагать, что гиперлактатемия имеет значимость в реализации кардиопротекторного эффекта ДИПостК. Наличие такого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, как ГХЕ, может служить критерием для исключения применения ПостК с помощью лактата в качестве способа уменьшения ишемических и реперфузионных повреждений миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Ключевые слова: инфаркт-лимитирующая эффективность, кардиопротекция, ишемия, реперфузия, лактат, транзиторная гиперхолестеринемия, возраст

Для цитирования: Чепелев, С. Н. Сравнительная оценка инфаркт-лимитирующей эффективности посткондиционирования с помощью лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и крыс с транзиторной гиперхолестеринемией / С. Н. Чепелев, Ф. И. Висмонт, С. В. Губкин // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 135–150. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-135-150>

Sergey N. Chepelev¹, Frantisek I. Vismont¹, Sergey V. Goubkin²

¹*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*
²*Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

**COMPARATIVE EVALUATION OF INFARCT-LIMITING EFFICIENCY OF POSTCONDITIONING
WITH LACTATE IN ISCHEMIA-REPERFUSION OF THE MYOCARDIUM IN YOUNG AND OLD RATS
AND RATS WITH TRANSIENT HYPERCHOLESTEROLEMIA**

Abstract. 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 and reperfusion myocardial damage and finding out the mechanisms of their implementation is an urgent task of modern experimental and clinical medicine.

The aim of the study was to conduct a comparative analysis and clarification of features of the cardioprotective efficiency of postconditioning with lactate in ischemia-reperfusion of the myocardium in young and old rats and rats with transient hypercholesterolemia (HCE).

It was found that remote ischemic postconditioning (RIPostC) in ischemia-reperfusion of the myocardium has an infarction-limiting effect and is accompanied by an increase in the level of lactate in the blood, and lactate after injection into the bloodstream of animals at a dose of 10 mg/kg 25 min after the start of reperfusion leads to a decrease in the size of the necrosis zone in the left ventricular myocardium in young and old rats. However, postconditioning with lactate is not effective in limiting the size of the zone of necrosis in the left ventricular of myocardium in young and old rats with transient HCE.

There is reason to suppose that hyperlactatemia takes part in the realization of the cardioprotective effect of RIPostC. The presence of such a risk factor for cardiovascular diseases as HCE can serve as a criterion for excluding the use of postconditioning with lactate as a way to reduce ischemic and reperfusion damage to the myocardium in patients with acute myocardial infarction.

Keywords: infarct-limiting efficiency, cardioprotection, ischemia, reperfusion, lactate, transient hypercholesterolemia, age

For citation: Chepelev S. N., Vismont F. I., Goubkin S. V. Comparative evaluation of infarct-limiting efficiency of postconditioning with lactate in ischemia-reperfusion of the myocardium in young and old rats and rats with transient hypercholesterolemia. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 135–150 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-135-150>

Введение. В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из самых распространенных заболеваний в мире и главной причиной смертности в развитых странах мира и в Республике Беларусь в частности. 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 и реперфузионного повреждения миокарда и выяснение механизмов их реализации остается актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины [1, 2].

В последнее десятилетие объектом повышенного интереса ведущих мировых исследователей в области экспериментальной и клинической кардиологии являются кардиопротекторные (противоишемический и антиаритмический) эффекты дистантного ишемического пре- и посткондиционирования, которые воспроизводятся ишемией конечностей, осуществляемой до или после острой ишемии миокарда (ОИМ) соответственно [1–4].

Для эффективного применения любого варианта преко́ндиционирования как меры профилактической кардиопротекции необходимо точно знать, когда наступит ишемия, требующая защиты миокарда. Однако ввиду того, что это практически невозможно, мощный кардиопротекторный потенциал преко́ндиционирования, как правило, клинически не используется. Следовательно, ишемическое посткондиционирование (ПостК), особенно дистантное ишемическое посткондиционирование (ДИПостК), имеющее несомненное преимущество перед различными вариантами преко́ндиционирования, можно успешно применять в клинической практике наряду с другими рекомендациями. Во-первых, это чрезвычайно безопасно и дешево, а также малоинвазивно; во-вторых, его можно применять при оказании скорой медицинской помощи и ко всем пациентам с ишемией миокарда, получающим реперфузионное лечение.

Впервые ишемическое ПостК было описано Z.-Q. Zhao с соавт. в 2003 г., которые в своей работе на собаках показали, что в раннем реперфузионном периоде ишемическое ПостК, состоящее из трех коротких прерывистых циклов ишемии по 30 с, чередующихся с реперфузией, после длительной ишемии миокарда уменьшает размер зоны инфаркта, улучшает эндотелиальную функцию и снижает накопление полиморфноядерных лейкоцитов в миокарде [5].

Несколько позже, в 2012 г., M. Basalay с соавт. в экспериментах на крысах продемонстрировали, что кратковременная (15-минутная) ишемия задних конечностей оказывает выраженное инфаркт-лимитирующее действие на миокард не только в первые минуты реперфузии, но и при ее осуществлении на 10-й минуте после восстановления коронарного кровотока [6]. В последующие годы целым рядом экспериментальных и клинических исследований было показано, что ДИПостК является эффективным методом снижения реперфузионного повреждения [1, 3, 4, 6, 7].

К настоящему времени накоплен достаточно большой объем знаний о феномене ишемического кондиционирования и его защитном влиянии на миокард. Однако биохимические механизмы кардиопротекции, лежащие в основе инфаркт-лимитирующего эффекта ишемического кондиционирования и особенно ДИПостК при ишемии-реперфузии миокарда, все еще остаются малоизученными [1, 3, 6, 8].

Принимая во внимание известные факты о том, что гипоперфузия, ишемия органов и тканей приводят к повышению уровня молочной кислоты (лактата) в крови, а лактат, в свою очередь, оказывает коронарное сосудорасширяющее действие за счет выделения эндотелием сосудов монооксида азота (NO) [9, 10], а также способен ингибировать перекисное окисление липидов и свободнорадикальные процессы [11], выраженность которых при реперфузии возрастает, и может использоваться тканями, особенно миокардом, после гипоксии в большей степени, чем глюкоза [12], были основания полагать, что повышенный уровень лактата в крови (гиперлактатемия) сможет уменьшить реперфузионное повреждение миокарда.

В последнее время в научной литературе начали появляться сведения о ранее неизвестных эффектах лактата. Так, в ряде исследований показано, что лактат участвует в регуляции метаболизма и играет ключевую роль в регулировании различных биологических процессов. Выявлено, что L-энантиомер лактата постоянно образуется и используется в различных клетках организма в полностью аэробных условиях [13]. Лактат, перемещаясь между клетками-продуцентами и клетками-потребителями, выполняет по крайней мере три важные функции: является основным источником энергии, предшественником глюкозы в глюконеогенезе и сигнальной молекулой [13]. Концепции «лактатного челнока» (lactate shuttle) описывают роль лактата в доставке окислительных и глюконеогенных субстратов, а также в передаче сигналов клетками [13]. В медицине давно принято считать, что повышение уровня лактата в крови коррелирует с тяжестью заболевания или травмы. Однако, имея в виду теорию «лактатного челнока», некоторые клиницисты теперь оценивают лактатемию как показатель «напряжения», а не как «стрессовый» биомаркер.

Сердце млекопитающих требует очень большого количества энергии, поскольку оно должно непрерывно сокращаться, чтобы гарантировать адекватный кровоток, а соответственно, обеспечение кислородом всех органов и тканей организма. По этой причине метаболизм сердца очень гибкий и может широко варьироваться в зависимости от наличия энергетического субстрата. Следует отметить, что предпочтения к субстратам различных тканей организма, в частности сердечной мышцы, очень сильно меняются на протяжении жизненного цикла [14]. На раннем этапе развития плод находится в среде с низким содержанием кислорода, а плацента создает среду, богатую лактатом, что делает его важным субстратом для метаболизма плода [15]. Сердце плода сильно зависит от гликолиза на этих стадиях и использует лактат в качестве основного метаболического субстрата [16]. Кардиомиоциты плода очень пролиферативны и по сравнению со взрослыми кардиомиоцитами имеют плохо дифференцированный фенотип. После рождения кардиомиоциты переключаются с гиперплазии на гипертрофию, прекращая пролиферацию и увеличивая размер клеток в богатой кислородом среде. Это изменение вызывает новую метаболическую микросреду, в которой уровни гликолиза и лактата значительно снижаются, в то время как β -окисление жирных кислот возрастает, чтобы стать основным источником энергии для зрелых кардиомиоцитов. В этой богатой кислородом среде кардиомиоциты окончательно приобретают зрелое дифференцированное состояние. Примечательно, что кардиомиоциты увеличивают поглощение лактата после сердечной недостаточности, что, вероятно, ослабляет негативные эффекты гипертрофии [17]. Несмотря на эти интересные факты, механизмы кардиопротективных эффектов лактата не изучены, а сведения такого рода практически отсутствуют. Необходимо отметить, что исследования регенеративных способностей сердца в последние годы показали, что во время регенерации сердца недифференцированные кардиомиоциты появляются *de novo* из взрослых кардиомиоцитов и способствуют восстановлению сердечной мышцы [18]. Эти недифференцированные кардиомиоциты переходят к гликолитическому метаболизму и, таким образом, больше зависят от лактата, чем зрелые кардиомиоциты [19]. В исследовании J. Ordoño с соавт. установлено, что лактат усиливает пролиферацию кардиомиоцитов путем перепрограммирования последних в недифференцированные формы, подобные стволовым клеткам [20]. Более того, на неонатальной культуре сердца мышей *ex vivo* выявлено пролонгирование сократительной способности сердца и увеличение целостности сердечной ткани, когда питательная среда дополнена лактатом [20]. Таким образом, модуляция метаболической микросреды представляет

собой новый мощный подход к стимулированию регенерации таких процессов в сердце, что может быть использовано в тканевой инженерии.

В современной литературе имеются также немногочисленные экспериментальные исследования, посвященные выяснению механизмов влияния лактата на сердечную деятельность. J. Zhang с соавт. в опытах на мышах показали, что лактат ускоряет поляризацию макрофагов M2, продуцирующих противовоспалительные цитокины, через сигнальный путь STAT3, а также оказывает кардиопротективное действие после инфаркта миокарда за счет улучшения фракции выброса и фракционного укорочения, снижения апоптоза кардиомиоцитов и увеличения плотности микрососудов в зоне ишемии [21].

Есть мнение, что во время покоя или физической нагрузки лактат является основным энергетическим субстратом для здорового сердца [13]. Фактически в качестве энергетического субстрата для сердца L-лактат предпочтительнее глюкозы и свободных жирных кислот [22]. Поэтому неудивительно, что лечение сердечной недостаточности продвигается в направлении предоставления экзогенного лактата для улучшения сердечной функции. В клинической практике в исследовании M. Nalos с соавт. показано, что инфузия полумолярного лактата натрия может улучшить работу сердца у пациентов с острой сердечной недостаточностью без какого-либо пагубного воздействия на функцию органов [23]. Кроме того, исследования T. Коуама с соавт. показали, что ПостК с кровью, обогащенной лактатом, обеспечивает потенциальную кардиопротекцию у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, которым выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство [24]. Накапливаются данные, свидетельствующие о том, что лактат может быть многообещающим средством лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В клинической практике необходимость защиты миокарда от повреждения, вызванного ишемией и реперфузией, чаще всего необходима пациентам с различными факторами риска ССЗ, к числу которых относятся пожилой возраст, гиперхолестеринемия (ГХЕ), а также их сочетание [25, 26].

Принимая во внимание тот факт, что доля пожилых людей в общей численности населения постоянно увеличивается и с возрастом в организме происходят значительные морфофункциональные и биохимические изменения [27, 28], были основания полагать, что возрастные изменения органов и тканей могут оказывать существенное влияние на инфаркт-лимитирующую эффективность лактата у старых крыс.

На сегодняшний день имеется ряд исследований, посвященных вопросу влияния пожилого возраста на воспроизводимость инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК у экспериментальных животных, однако выводы, сделанные на их основании, неоднозначны и во многом противоречивы. Так, результаты одних исследований свидетельствуют об отсутствии инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК у старых животных [29], а данные других исследований, наоборот, указывают на наличие противоишемического эффекта ПостК у пожилых животных [30].

Общеизвестно, что ИБС, инфаркт миокарда чаще всего имеют место у пациентов с атеросклерозом коронарных сосудов, с наличием ГХЕ. В то же время механизм влияния ГХЕ на ишемически-реперфузионное повреждение миокарда до сих пор не выяснен. В литературе имеются сведения о том, что снижение содержания NO в сердце, усиление окислительного/нитрозативного стресса и апоптотической гибели клеток, а также резкие изменения профиля экспрессии сердечных генов в результате ГХЕ [31] могут играть важную роль в предотвращении ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при ГХЕ. Снижение биодоступности NO и активности eNOS при ГХЕ связано с повышенным образованием свободных радикалов кислорода. Показано, что повышенный уровень липопротеинов низкой плотности в плазме крови угнетает активный транспорт L-аргинина через мембраны эндотелиальных клеток, разъединяя путь L-аргинин–eNOS, и тем самым ограничивает синтез NO, приводя к продукции супероксид-анионов [32]. Обнаружено, что экспериментальная ГХЕ сопровождается усилением окислительного стресса и воспалением миокарда, ослаблением механизмов выживания клеток и индукцией апоптоза [33].

Вопросу воспроизведения инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК у экспериментальных животных с ГХЕ посвящен ряд исследований, однако их результаты довольно противоречивы. Так, результаты одних исследований свидетельствуют об отсутствии инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК [34], а данные других исследований, наоборот, указывают на наличие противо-ишемического эффекта ПостК у животных с ГХЕ [35].

Что касается кардиопротекторной эффективности ПостК с помощью лактата при ишемии-реперфузии миокарда у животных в условиях наличия таких сопутствующих факторов риска ССЗ, как пожилой возраст и ГХЕ, то в настоящее время в научной литературе такие сведения отсутствуют.

Цель исследования – выяснить инфаркт-лимитирующую эффективность посткондиционирования с помощью лактата и ее особенности при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и крыс с транзиторной гиперхолестеринемией.

Материалы и методы исследования. Сравнительный анализ кардиопротекторной эффективности лактата проведен на 134 наркотизированных нелинейных белых крысах-самцах, разделенных на две возрастные группы: 59 молодых (молод) крыс массой 200–250 г в возрасте 4 ± 1 мес. и 75 старых (стар) крыс массой 400–450 г в возрасте 24 ± 1 мес. Из них, с учетом выживаемости животных после ОИМ и последующих процедур, для обработки и анализа результатов исследования было отобрано 96 крыс (по 48 молодых и старых). Все животные в начале эксперимента перед 30-минутной ишемией и последующей 120-минутной реперфузией миокарда были разделены на 8 групп: 1-я (Контроль_{молод}) – группа молодых крыс, которым проводилась ишемия-реперфузия миокарда ($n = 14$); 2-я (Контроль_{стар}) – группа старых крыс, которым проводилась ишемия-реперфузия миокарда ($n = 22$); 3-я (Лактат_{молод}) – группа молодых крыс, которым через 25 мин от начала реперфузии вводили в левую общую яремную вену лактат в дозе 10 мг/кг ($n = 14$); 4-я (Лактат_{стар}) – группа старых крыс, которым через 25 мин от начала реперфузии вводили в левую общую яремную вену лактат в дозе 10 мг/кг ($n = 17$); 5-я (ОМ + Лактат_{молод}) – группа молодых крыс, которым на протяжении 10 дней 1 раз в сутки интрагастрально с помощью зонда вводили оливковое масло (ОМ) в дозе 10 мл/кг с последующей ишемией-реперфузией миокарда, а через 25 мин от начала реперфузии – лактат в дозе 10 мг/кг в левую общую яремную вену ($n = 15$); 6-я (ОМ + Лактат_{стар}) – группа старых крыс, которым на протяжении 10 дней 1 раз в сутки интрагастрально с помощью зонда вводили ОМ в дозе 5 мл/кг с последующей ишемией-реперфузией миокарда, а через 25 мин от начала реперфузии – лактат в дозе 10 мг/кг в левую общую яремную вену ($n = 18$); 7-я (ГХЕ + Лактат_{молод}) – группа молодых крыс, которым на протяжении 10 дней 1 раз в сутки интрагастрально с помощью зонда вводили 10 %-ный раствор холестерина (Sigma-Aldrich, США) на ОМ в дозе 10 мл/кг с последующей ишемией-реперфузией миокарда, а через 25 мин от начала реперфузии – лактат в дозе 10 мг/кг в левую общую яремную вену ($n = 16$); 8-я (ГХЕ + Лактат_{стар}) – группа старых крыс, которым на протяжении 10 дней 1 раз в сутки интрагастрально с помощью зонда вводили 20 %-ный раствор холестерина на ОМ в дозе 5 мл/кг с последующей ишемией-реперфузией миокарда, а через 25 мин от начала реперфузии – лактат в дозе 10 мг/кг в левую общую яремную вену ($n = 18$).

Эксперименты выполняли 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.

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. Питьевой режим соответствовал принципу *ad libitum*, световой – естественному уровню освещенности в течение суток. Температуру воздуха в виварии поддерживали на уровне 20–25 °С, что находится в пределах термонеutralной зоны для крыс. Относительная влажность воздуха составляла 50–70 %. При выполнении работы особое внимание уделяли 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. Экспериментальные группы животных формировали методом случайной выборки.

Транзиторную ГХЕ у молодых крыс вызывали путем интрагастрального введения с помощью зонда 10 %-ного раствора холестерина на ОМ в дозе 10 мл/кг 1 раз в сутки, а у старых животных – 20 %-ного раствора холестерина на ОМ в дозе 5 мл/кг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней. Молодым животным контрольной группы без ГХЕ вводили ОМ в дозе 10 мл/кг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней, а старым – в дозе 5 мл/кг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней. Для подтверждения ГХЕ у животных с помощью автоматического биохимического анализатора A25 Random Access Analyzer (BioSystems S. A., Испания) определяли содержание триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (ОХ) в сыворотке крови. Воспроизведение экспериментальных протоколов выполняли через 24 ч после последнего введения холестерина на ОМ либо только ОМ.

Для наркотизации животных использовали тиопентал натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно с последующей внутривенной инфузией в левую общую яремную вену поддерживающей дозы 10 мг/кг·ч с помощью инъекционного насоса В. Braun (Германия). Адекватность выполненной общей анестезии оценивали по отсутствию рефлекторного отдергивания задней конечности животного на укол. Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом через трахеостому (частота дыхания 56–60 в мин, дыхательный объем 1,0–1,2 мл/100 г массы тела животного) при помощи аппарата искусственной вентиляции легких (Harvard, Великобритания). Наличие проходимости дыхательных путей контролировали по давлению в трахее, нормальным значением которого на вдохе считалось 10–15 мм рт. ст. В ходе экспериментов непрерывно регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) во II стандартном отведении и системное артериальное давление (АД), а полученные данные обрабатывали с помощью компьютерной программы Spike 4 (Великобритания). Для измерения АД прямым методом крысам канюлировали правую общую сонную артерию. 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 IV 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, длительность коронарной окклюзии у крыс, равная 30–40 мин, является достаточной для формирования зоны некроза миокарда, составляющей около 50 % от зоны риска [6]. Принимая во внимание литературные данные о том, что ПостК у крыс с длительностью ишемии миокарда 45 мин и более не оказывает инфаркт-лимитирующего эффекта [36], мы предположили, что длительность ишемии миокарда, превышающая 30 мин, может оказаться неприемлемой для изучения противоишемической эффективности ПостК у крыс. Окклюзия артерии подтверждалась цианозом ишемизированной области, снижением АД (на 10–20 мм рт. ст.) и подъемом сегмента ST на ЭКГ. Реперфузия миокарда достигалась снятием лигатуры и сопровождалась 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 [6, 37].

На протяжении эксперимента у животных изучены следующие показатели гемодинамики: среднее АД (AD_{cp}), частота сердечных сокращений (ЧСС) и двойное произведение (ДП). AD_{cp} рассчитывали как АД диастолическое + 1/3 (АД систолическое – АД диастолическое), ДП – как (ЧСС·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 миокарда, а также каждые 30 мин в течение периода реперфузии. Значения гемодинамических показателей в конце 15-минутной стабилизации гемодинамики после вскрытия грудной клетки принимали в качестве исходных значений данных показателей.

Критериями исключения животных из эксперимента являлись ЧСС < 300 уд/мин до начала эксперимента и AD_{cp} < 60 мм рт. ст., а также наличие у животных желудочковых экстрасистол до начала ОИМ.

Для оценки антиаритмического эффекта подсчитывали общую длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной острой коронарной окклюзии – фибрилляции желудочков (ФЖ), пароксизмальной желудочковой тахикардии (ПЖТ), парной желудочковой экстраси-

столии, желудочковой экстрасистолии по типу бигеминии, а также определяли наличие реперфузионных нарушений сердечного ритма.

Зону риска определяли 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 [37]. 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 в последующем взвешивали и сканировали с обеих сторон, используя сканер Epson.

При помощи компьютерной планиметрии с использованием программы Adobe Photoshop CC 2017 для каждого среза определяли отношение средней площади зоны риска в каждом срезе к средней площади всего среза. Массу зоны риска ($m_{\text{риска}}$) в каждом срезе вычисляли по формуле

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

где $\bar{S}_{\text{риска}}$ – средняя площадь зоны риска в каждом срезе; $m_{\text{среза}}$ – масса всего среза; $\bar{S}_{\text{среза}}$ – средняя площадь всего среза.

Для расчета общей зоны риска (Зона_{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; $m_{\text{ЛЖ}}$ – масса левого желудочка.

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

$$m_{\text{некроза}} = \frac{\bar{S}_{\text{некроза}} m_{\text{среза}}}{\bar{S}_{\text{среза}}},$$

где $\bar{S}_{\text{некроза}}$ – средняя площадь зоны некроза в каждом срезе.

Для расчета общей зоны некроза (Зона_{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 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. Для изготовления нейтрализованного лактата для инъекций молочную кислоту растворяли в 0,9 %-ном растворе NaCl с последующим доведением pH до 7,4 с помощью NaOH (10 N).

Доза лактата (10 мг/кг) была выбрана нами с целью обеспечить его уровень в крови, близкий к тому, что имел место после 15-минутного наложения лигатур на обеих бедренных артериях [38, 39].

Уровень лактата в цельной крови, взятой из левой общей яремной вены, определяли при помощи анализатора Lactate Pro 2 (Arkray, Япония) малообъемным методом с помощью тест-полосок Lactate Pro 2 Test Strip для биохимических исследований (Arkray, Япония).

Полученные в исследовании 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 71,6 % (38 крыс из 134 погибли в период ОИМ и последующей реперфузии). При этом в группе Контроль_{молод} выживаемость животных составила 85,7 %; в группе Контроль_{стар} – 54,5; в группе Лактат_{молод} – 85,7; в группе Лактат_{стар} – 70,6; в группе ОМ + Лактат_{молод} – 80,0; в группе ОМ + Лактат_{стар} – 66,7; в группе ГХЕ + Лактат_{молод} – 75,0; в группе ГХЕ + Лактат_{стар} – 66,7 %. Так, у старых крыс за время 30-минутной ишемии миокарда и последующей 120-минутной реперфузии имело место значительное снижение выживаемости по сравнению с молодыми крысами (погибло 27 старых и 11 молодых крыс), что свидетельствует о более чем двукратном снижении устойчивости миокарда старых крыс к повреждению, вызванному его длительной ишемией и реперфузией. В итоге в экспериментальных группах осталось по 12 крыс в каждой.

Содержание ОХ и ТГ в сыворотке крови молодых крыс ($n = 12$), которым в течение 10 дней интрагастрально 1 раз в сутки вводили ОМ в дозе 10 мл/кг, составило $2,72 \pm 0,08$ и $0,52 \pm 0,07$ ммоль/л соответственно. У молодых крыс ($n = 12$) после интрагастрального введения 1 раз в сутки на протяжении 10 дней 10 %-ного раствора холестерина (Sigma-Aldrich, США), приготовленного на ОМ, в дозе 10 мл/кг содержание ОХ и ТГ в сыворотке крови составило $5,91 \pm 0,41$ ммоль/л ($p < 0,01$ по сравнению с молодыми животными, получившими ОМ) и $1,55 \pm 0,12$ ммоль/л ($p < 0,01$ по сравнению с молодыми животными, получившими ОМ).

Результаты биохимического исследования содержания ОХ и ТГ в сыворотке крови старых крыс без транзитной ГХЕ ($n = 12$), которым в течение 10 дней интрагастрально 1 раз в сутки вводили ОМ в дозе 5 мл/кг, составило $2,81 \pm 0,10$ и $0,98 \pm 0,11$ ммоль/л соответственно. У старых животных с ГХЕ ($n = 12$), которым в течение 10 дней интрагастрально 1 раз в сутки вводили 20 %-ный раствор холестерина (Sigma-Aldrich, США), приготовленный на ОМ, в дозе 5 мл/кг, содержание ОХ и ТГ составило $6,98 \pm 0,44$ ммоль/л ($p < 0,01$ по сравнению со старыми животными без ГХЕ) и $2,73 \pm 0,13$ ммоль/л ($p < 0,01$ по сравнению со старыми животными без ГХЕ).

Во всех анализируемых группах старых и молодых крыс ЧСС на протяжении эксперимента статистически значимо не изменялась по сравнению с исходными значениями. Установлено, что в группах Контроль_{молод}, Контроль_{стар}, Лактат_{молод}, Лактат_{стар}, ОМ + Лактат_{молод}, ОМ + Лактат_{стар} и ГХЕ + Лактат_{молод}, ГХЕ + Лактат_{стар} во время ОИМ имело место статистически значимое снижение показателя АД_{ср} ($p < 0,05$) по сравнению с его исходными значениями. В начале реперфузии в группах Контроль_{стар}, Лактат_{стар}, ОМ + Лактат_{молод}, ОМ + Лактат_{стар}, ГХЕ + Лактат_{молод} и ГХЕ + Лактат_{стар} также имело место статистически значимое снижение показателя АД_{ср} ($p < 0,05$) по сравнению с его исходными значениями. Изменение показателей гемодинамики на протяжении эксперимента у старых и молодых крыс представлено в таблице.

Изменение показателей гемодинамики у крыс исследуемых групп на протяжении эксперимента
Changes in hemodynamic parameters in rats of the studied groups during the experiment

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

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

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 отличий ДП от его 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 лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и крыс с транзиторной ГХЕ были получены следующие результаты продолжительности аритмий: Контроль_{молод} – 167 (49; 233) с; Контроль_{стар} – 237 (128; 331); Лактат_{молод} – 145 (27; 192); Лактат_{стар} – 97 (66; 154); ОМ + Лактат_{молод} – 153 (52; 208); ОМ + Лактат_{стар} – 158 (72; 241); ГХЕ + Лактат_{молод} – 105 (66; 192); ГХЕ + Лактат_{стар} – 259 (143; 351) с (рис. 1).

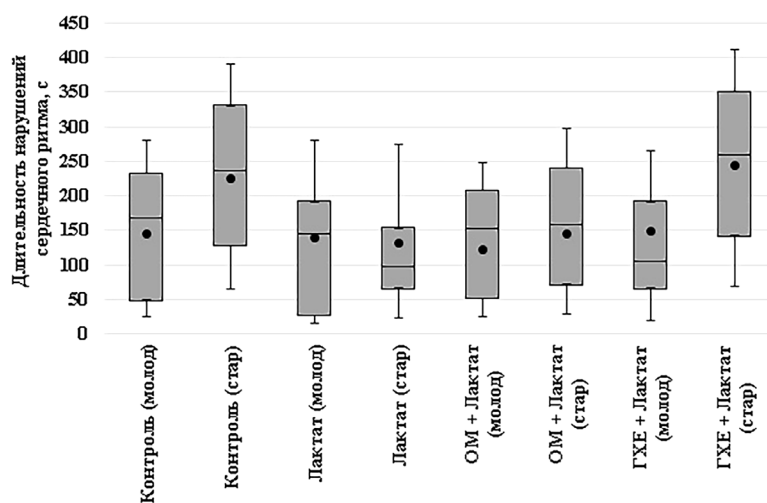


Рис. 1. Длительность нарушений сердечного ритма после 30-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии миокарда у крыс исследуемых групп

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

В ходе исследования также установлено, что в группе Контроль_{молод} у 9 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а у 11 животных данной группы была выявлена ПЖТ. Реперфузионные нарушения сердечного ритма имели место у 10 крыс данной группы. В группе Контроль_{стар} в период острой коронарной окклюзии у 11 из 12 крыс отмечались ФЖ и ПЖТ. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались также у 11 животных данной группы. В группе Лактат_{молод} в период острой коронарной окклюзии у 9 из 12 крыс отмечались ФЖ и ПЖТ. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались у 7 животных данной группы. В группе Лактат_{стар} в период острой коронарной окклюзии у 11 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. В группе ОМ + Лактат_{молод} в период 30-минутной ишемии миокарда ФЖ и ПЖТ были выявлены у 10 из 12 животных. Реперфузионные аритмии имели место у 9 животных данной группы. В группе ОМ + Лактат_{стар} в период острой коронарной окклюзии у 12 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а ПЖТ имела место у 11 крыс. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались у 9 животных данной группы. В группе ГХЕ + Лактат_{молод} в период острой коронарной окклюзии у 11 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а ПЖТ имела место у 12 крыс. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались у 10 животных данной группы. В группе ГХЕ + Лактат_{стар} в период острой коронарной окклюзии у всех крыс отмечались ФЖ и ПЖТ. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались также у 11 животных данной группы.

Таким образом, длительность ишемических нарушений сердечного ритма в исследуемых группах старых и молодых крыс, подвергнутых ПостК с помощью лактата, сопоставима с таковой в группах контроля, что вполне объяснимо, учитывая то, что введение животным через 25 мин от начала реперфузии лактата не могло оказывать влияния на выраженность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной ОИМ. Тем не менее, в группах ПостК с применением 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 ПостК с помощью лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и крыс с транзиторной ГХЕ статистически значимых различий между анализируемыми группами по показателю размера зоны риска в миокарде левого желудочка не выявлено. Так, зона ишемии в группе Контроль_{молод} составила 54 ± 3 %, в группе Контроль_{стар} – 55 ± 3 ; в группе Лактат_{молод} – 52 ± 4 ; в группе Лактат_{стар} – 53 ± 3 ; в группе ОМ + Лактат_{молод} – 52 ± 3 ; в группе ОМ + Лактат_{стар} – 55 ± 4 ; в группе ГХЕ + Лактат_{молод} – 53 ± 4 ; в группе ГХЕ + Лактат_{стар} – 54 ± 4 %. Таким образом, во всех анализируемых группах крыс размеры зоны риска в миокарде левого желудочка были сопоставимы (рис. 2).

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 Контроль_{молод} составил 45 ± 4 %, а в группе Контроль_{стар} – 47 ± 5 %. 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 Лактат_{молод} – 33 ± 3 % ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль_{молод}), а в группе Лактат_{стар} – 35 ± 4 % ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль_{стар}). Размер зоны некроза в группах молодых и старых животных, которым ежедневно интрагастрально с помощью зонда вводилось ОМ на протяжении 10 дней, а затем внутривенно вводился лактат, был следующим: в группе ОМ + Лактат_{молод} – 35 ± 3 % ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль_{молод}), а в группе ОМ + Лактат_{стар} – 37 ± 5 % ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль_{стар}). После 10-дневного введения молодым крысам 10 %-ного раствора холестерина на ОМ в дозе 10 мл/кг, а старым животным – 20 %-ного раствора холестерина на ОМ в дозе 5 мл/кг размер зоны некроза статистически значимо не отличался от исходного ($p > 0,05$): в группе ГХЕ + Лактат_{молод} – 42 ± 5 %, а в группе ГХЕ + Лактат_{стар} – 44 ± 4 % (рис. 3).

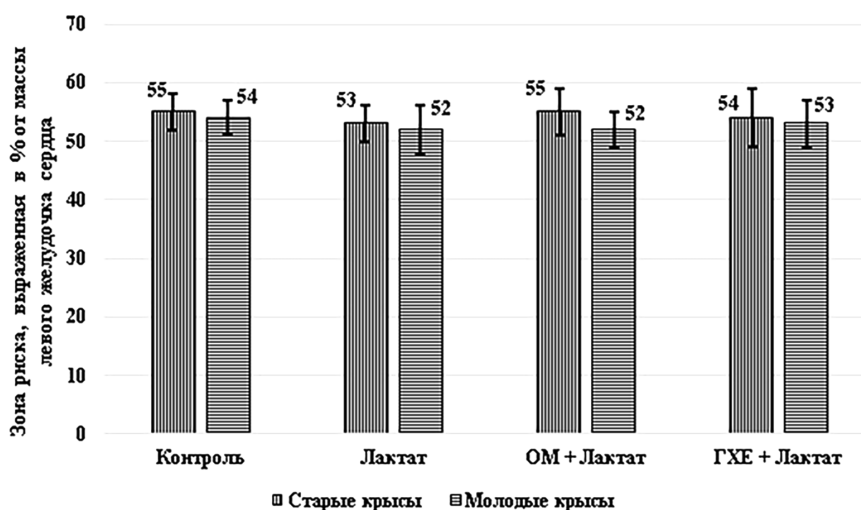


Рис. 2. Размер зоны риска у молодых и старых крыс в исследуемых группах
 Fig. 2. The size of the area at risk in young and old rats of the studied groups

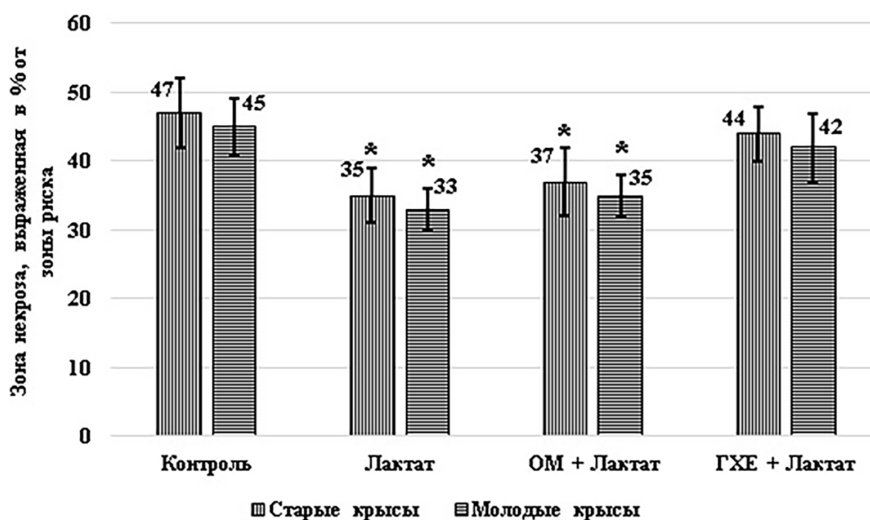


Рис. 3. Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка в исследуемых группах. * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) размеров зоны некроза по сравнению с соответствующими возрастными группами контроля
 Fig. 3. Necrosis area sizes in the left ventricular myocardium in the study groups. * – statistically significant differences ($p < 0.05$) in the necrosis area size compared with the corresponding age control groups

Следовательно, полученные данные свидетельствуют об отсутствии инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК с помощью лактата у молодых и старых крыс с ГХЕ. У молодых и старых крыс без ГХЕ, напротив, воспроизводится выраженный инфаркт-лимитирующий эффект 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 нарушений обмена веществ, в том числе липидного обмена. Длительность ишемии миокарда и температура тела животных имели одинаковые значения во всех экспериментальных группах. Учитывая непродолжительный период (10 дней) экспериментального моделирования транзиторной ГХЕ, маловероятно, что в стенке кровеносных сосудов крыс с ГХЕ произошли значимые морфологические изменения, связанные с вызванным нарушением липидного обмена. Кроме того, согласно литературным данным, потребление крысами богатой холестерином пищи в течение длительного периода времени не приводит к развитию атеросклеротических изменений в сосудах [31].

Выявлению возможной причины отсутствия инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК у экспериментальных животных с ГХЕ посвящено немало экспериментальных исследований. При этом большинство авторов указывают на повреждение различных компонентов RISK-киназного пути (The Reperfusion Injury Salvage Kinase), который инициируется при стимуляции рецепторов, связанных с G-белком (GPCRs), и имеет важное значение в реализации кардиопротекторных эффектов ПостК. Показано, что отсутствие инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК у животных с экспериментальной моделью ГХЕ сопровождается существенным снижением фосфорилирования киназы гликоген-синтазы β , а также Akt (протеинкиназа B), ERK (Extracellular signal-regulated kinases), p70 рибосомальной S6 киназы (p70S6K), а уровень фосфорилирования данных киназ у животных с нормальным уровнем холестерина в сыворотке крови существенно выше по сравнению с таковым у животных с ГХЕ [34].

M. Sack с соавт. высказали предположение, что в условиях ГХЕ у экспериментальных животных отсутствие инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК при ишемии-реперфузии миокарда может быть связано с нарушением синтеза NO, который также участвует в реализации кардиопротекторных эффектов ПостК [40]. Учитывая, что при ГХЕ нарастающая митохондриальная дисфункция приводит к повышению оксидации тетрагидробиоптерина и к снижению его содержания в клетке, потеря тетрагидробиоптерина как молекулы-кофактора эндотелиальной NO-синтазы сопровождается значительным снижением активности данного фермента.

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

Заключение. Полученные данные дают основания полагать, что гиперлактатемия имеет значимость в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ДИПостК у молодых и старых крыс. ДИПостК при ишемии-реперфузии миокарда приводит к повышению уровня лактата в крови крыс и оказывает инфаркт-лимитирующий эффект. ПостК с помощью лактата при ишемии-реперфузии миокарда приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка, но неэффективно в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс с транзиторной ГХЕ. Следовательно, наличие такого фактора риска ССЗ, как ГХЕ, может служить критерием для исключения применения ПостК 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 ДИПостК послужат научным обоснованием для разработки новых подходов к профилактике и лечению ССЗ, патогенез которых связан с недостаточным кровоснабжением миокарда и тканевой гипоксии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Кардиопротективный эффект дистантного посткондиционирования: механизмы и возможность клинического применения / Л. Н. Маслов [и др.] // *Клин. медицина.* – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 650–656.
2. 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.
3. 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>
4. 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>
5. 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>
6. 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>

7. Remote ischemic postconditioning (RIPC) of the upper arm results in protection from cardiac ischemia-reperfusion injury following primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) / B. Cao [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2018. – Vol. 24. – P. 1017–1026. <https://doi.org/10.12659/msm.908247>
8. 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. навук Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 424–433.
9. 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>
10. 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. навук Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 353–364.
11. Free radical scavenging and antioxidant effects of lactate ion: an *in vitro* study / C. Groussard [et al.] // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2000. – Vol. 89, N 1. – P. 169–175. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.169>
12. 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.
13. Brooks, G. A. The science and translation of lactate shuttle theory / G. A. Brooks // *Cell Metabolism.* – 2018. – Vol. 27, N 4. – P. 757–785. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.008>
14. Ritterhoff, J. Metabolism in cardiomyopathy: every substrate matters / J. Ritterhoff, R. Tian // *Cardiovasc. Res.* – 2017. – Vol. 113, N 4. – P. 411–421. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx017>
15. Placental production and foetal utilisation of lactate and pyruvate / L. I. Burd [et al.] // *Nature.* – 1975. – Vol. 254, N 5502. – P. 710–711. <https://doi.org/10.1038/254710a0>
16. Werner, J. C. Lactate metabolism of isolated, perfused fetal, and newborn pig hearts / J. C. Werner, R. E. Sicard // *Pediatr. Res.* – 1987. – Vol. 22, N 5. – P. 552–556. <https://doi.org/10.1203/00006450-198711000-00016>
17. Evans, R. K. Effect of myocardial volume overload and heart failure on lactate transport into isolated cardiac myocytes / R. K. Evans, D. D. Schwartz, L. B. Gladden // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 94, N 3. – P. 1169–1176. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00778.2002>
18. Zebrafish heart regeneration occurs by cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation / C. Jopling [et al.] // *Nature.* – 2010. – Vol. 464, N 7288. – P. 606–609. <https://doi.org/10.1038/nature08899>
19. *In vivo* activation of a conserved microRNA program induces mammalian heart regeneration / A. Aguirre [et al.] // *Cell Stem Cell.* – 2014. – Vol. 15, N 5. – P. 589–604. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.10.003>
20. Lactate promotes cardiomyocyte dedifferentiation through metabolic reprogramming / J. Ordoño [et al.] // *bioRxiv.* – 2020. – Art. ID 220837392. <https://doi.org/10.1101/2020.07.21.213736>
21. Sodium lactate accelerates M2 macrophage polarization and improves cardiac function after myocardial infarction in mice / J. Zhang [et al.] // *Cardiovasc. Therapeutics.* – 2021. – Vol. 2021. – Art. ID 5530541. <https://doi.org/10.1155/2021/5530541>
22. Myocardial glucose and lactate metabolism during rest and atrial pacing in humans / B. C. Bergman [et al.] // *J. Physiol.* – 2009. – Vol. 587, N 9. – P. 2087–2099. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.168286>
23. Half-molar sodium lactate infusion improves cardiac performance in acute heart failure: a pilot randomised controlled clinical trial / M. Nalos [et al.] // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18, N 2. – P. R48. <https://doi.org/10.1186/cc13793>
24. Impact of postconditioning with lactate-enriched blood on in-hospital outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction / T. Koyama [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 220. – P. 146–148. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.176>
25. Ageing, sex, and cardioprotection / M. Ruiz-Meana [et al.] // *Brit. J. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 177, N 23. – P. 5270–5286. <https://doi.org/10.1111/bph.14951>
26. 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>
27. Gizak, A. Cell-to-cell lactate shuttle operates in heart and is important in age-related heart failure / A. Gizak, J. A. McCubrey, D. Rakus // *Aging.* – 2020. – Vol. 12, N 4. – P. 3388–3406. <https://doi.org/10.18632/aging.102818>
28. Влияние пожилого возраста на кардиопротекторную эффективность фармакологического посткондиционирования с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте / С. Н. Чепелев [и др.] // *Докл. Нац. акад. наук Беларусі.* – 2021. – Т. 65, № 2. – С. 207–216.
29. Failure to protect against myocardial ischemia-reperfusion injury with sevoflurane postconditioning in old rats *in vivo* / H. Li [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2013. – Vol. 57, N 8. – P. 1024–1031. <https://doi.org/10.1111/aas.12156>
30. Sevoflurane postconditioning affects post-ischaemic myocardial mitochondrial ATP-sensitive potassium channel function and apoptosis in ageing rats / J. J. Jiang [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2016. – Vol. 43, N 5. – P. 552–561. <https://doi.org/10.1111/1440-1681>
31. 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>
32. Simvastatin preserves coronary endothelial function in hypercholesterolemia in the absence of lipid lowering / S. H. Wilson [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21, N 1. – P. 122–128. <https://doi.org/10.1161/01.atv.21.1.122>

33. Effect of hypercholesterolemia on myocardial necrosis and apoptosis in the setting of ischemia-reperfusion / R. M. Osipov [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, N 11S. – P. S22–S30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.842724>
34. Hypercholesterolemia abrogates the cardioprotection of ischemic postconditioning in isolated rat heart: roles of glycogen synthase kinase-3 β 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>
35. Hyperlipidemia does not prevent the cardioprotection by postconditioning against myocardial ischemia/reperfusion injury and the involvement of hypoxia inducible factor-1 alpha upregulation / H. Zhao [et al.] // *Acta Biochim. Biophys. Sin.* – 2009. – Vol. 41, N 9. – P. 745–753. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmp063>
36. Cardioprotection by postconditioning in conscious rats is limited to coronary occlusions <45 min / X.-L. Tang [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 291, N 5. – P. H2308–H2317. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00479.2006>
37. 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)
38. Кардиопротекторная эффективность фармакологического посткондиционирования с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с транзиторной гиперхолестеринемией / С. Н. Чепелев [и др.] // *Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук.* – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 135–146.
39. 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.
40. 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. Maslov L. N., Tsubul'nikov S. Yu., Tsepokina A. V., Khutornaya M. V., Kutikhin A. G., Gurin A. V., Basalai M. V., Mrochek A. G. Cardioprotective effect of remote postconditioning: mechanisms and possibilities of clinical application. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine], 2016, vol. 94, no. 9, pp. 650–656 (in Russian).
2. 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).
3. 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>
4. 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>
5. 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>
6. 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 (in Russian).
7. Cao B., Wang H., Zhang C., Xia M., Yang X. Remote ischemic postconditioning (RIPC) of the upper arm results in protection from cardiac ischemia-reperfusion injury following primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute st-segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Medical Science Monitor*, 2018, vol. 24, pp. 1017–1026. <https://doi.org/10.12659/msm.908247>
8. 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).
9. 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>
10. 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. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 353–364 (in Russian).
11. Groussard C., Morel I., Chevanne M., Monnier M., Cillard J., Delamarque A. Free radical scavenging and antioxidant effects of lactate ion: an *in vitro* study. *Journal of Applied Physiology (1985)*, 2000, vol. 89, no. 1, pp. 169–175. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.169>
12. Trekova N. A., Aksef'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.

13. Brooks G. A. The science and translation of lactate shuttle theory. *Cell Metabolism*, 2018, vol. 27, no. 4, pp. 757–785. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.008>
14. Ritterhoff J., Tian R. Metabolism in cardiomyopathy: every substrate matters. *Cardiovascular Research*, 2017, vol. 113, no. 4, pp. 411–421. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx017>
15. Burd L., Jones M., Simmons M., Makowski E. L., Meschia G., Battaglia F. C. Placental production and foetal utilisation of lactate and pyruvate. *Nature*, 1975, vol. 254, no. 5502, pp. 710–711. <https://doi.org/10.1038/254710a0>
16. Werner J. C., Sicard R. E. Lactate metabolism of isolated, perfused fetal, and newborn pig hearts. *Pediatric Research*, 1987, vol. 22, no. 5, pp. 552–556. <https://doi.org/10.1203/00006450-198711000-00016>
17. Evans R. K., Schwartz D. D., Gladden L. B. Effect of myocardial volume overload and heart failure on lactate transport into isolated cardiac myocytes. *Journal of Applied Physiology*, 2003, vol. 94, no. 3, pp. 1169–1176. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00778.2002>
18. Jopling C., Sleep E., Raya M., Martí M., Raya A., Belmonte J. C. I. Zebrafish heart regeneration occurs by cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation. *Nature*, 2010, vol. 464, no. 7288, pp. 606–609. <https://doi.org/10.1038/nature08899>
19. Aguirre A., Montserrat N., Zacchigna S., Nivet E., Hishida T., Krause M. N. [et al.]. *In vivo* activation of a conserved microRNA program induces mammalian heart regeneration. *Cell Stem Cell*, 2014, vol. 15, no. 5, pp. 589–604. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.10.003>
20. Ordoño J., Pérez-Amodio S., Ball K., Aguirre A., Engel E. Lactate promotes cardiomyocyte dedifferentiation through metabolic reprogramming. *bioRxiv*, 2020, art. ID 220837392. <https://doi.org/10.1101/2020.07.21.213736>
21. Zhang J., Huang F., Chen L., Li G., Lei W., Zhao J., Liao Y., Li Y., Li C., Chen M. Sodium lactate accelerates M2 macrophage polarization and improves cardiac function after myocardial infarction in mice. *Cardiovascular Therapeutics*, 2021, vol. 2021, art. ID 5530541. <https://doi.org/10.1155/2021/5530541>
22. 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, vol. 587, no. 9, pp. 2087–2099. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.168286>
23. Nalos M., Leverve X. M., Huang S. J., Weisbrodt L., Parkin R., Seppelt I. M., Ting I., Mclean A. S. Half-molar sodium lactate infusion improves cardiac performance in acute heart failure: a pilot randomised controlled clinical trial. *Critical Care*, 2014, vol. 18, no. 2, p. R48. <https://doi.org/10.1186/cc13793>
24. Koyama T., Munakata M., Akima T., Kageyama T., Shibata M., Moritani K., Kanki H., Ishikawa S., Mitamura H. Impact of postconditioning with lactate-enriched blood on in-hospital outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*, 2016, vol. 220, pp. 146–148. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.176>
25. Ruiz-Meana M., Boengler K., Garcia-Dorado D., Hausenloy D. J., Kaambre T., Kararigas G., Perrino C., Schulz R., Ytrehus K. Ageing, sex, and cardioprotection. *British Journal of Pharmacology*, 2019, vol. 177, no. 23, pp. 5270–5286. <https://doi.org/10.1111/bph.14951>
26. 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 preconditioning. *British Journal of Pharmacology*, 2017, vol. 174, no. 12, pp. 1555–1569. <https://doi.org/10.1111/bph.13704>
27. Gizak A., McCubrey J. A., Rakus D. Cell-to-cell lactate shuttle operates in heart and is important in age-related heart failure. *Aging*, 2020, vol. 12, no. 4, pp. 3388–3406. <https://doi.org/10.18632/aging.102818>
28. Chepelev S. N., Vismont F. I., Gubkin S. V., Maslov L. N. The influence of old age on cardioprotective efficiency of pharmacological postconditioning using lactic acid in ischemia-reperfusion of the myocardium in experiment. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2021, vol. 65, no. 2, pp. 207–216 (in Russian).
29. Li H., Zhou C., Chen D., Fang N., Yao Y., Li L. Failure to protect against myocardial ischemia-reperfusion injury with sevoflurane postconditioning in old rats *in vivo*. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2013, vol. 57, no. 8, pp. 1024–1031. <https://doi.org/10.1111/aas.12156>
30. Jiang J. J., Li C., Li H., Zhang L., Lin Z. H., Fu B. J., Zeng Y. M. Sevoflurane postconditioning affects post-ischaemic myocardial mitochondrial ATP-sensitive potassium channel function and apoptosis in ageing rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2016, vol. 43, no. 5, pp. 552–561. <https://doi.org/10.1111/1440-1681>
31. 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>
32. Wilson S. H., Simari R. D., Best P. J. M., Peterson T. E., Lerman L. O., Aviram M., Nath K. A., Holmes Jr D. R., Lerman A. Simvastatin preserves coronary endothelial function in hypercholesterolemia in the absence of lipid lowering. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2001, vol. 21, no. 1, pp. 122–128. <https://doi.org/10.1161/01.atv.21.1.122>
33. Osipov R. M., Bianchi C., Feng J., Clements R. T., Liu Y., Robich M. P., Glazer H. P., Sodha N. R., Sellke F. W. Effect of hypercholesterolemia on myocardial necrosis and apoptosis in the setting of ischemia-reperfusion. *Circulation*, 2009, vol. 120, no. 11S, pp. S22–S30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.842724>
34. 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 β 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>
35. Zhao H., Wang Y., Wu Y., Li X., Yang G., Ma X., Zhao R., Liu H. Hyperlipidemia does not prevent the cardioprotection by postconditioning against myocardial ischemia/reperfusion injury and the involvement of hypoxia inducible factor-1 alpha upregulation. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2009, vol. 41, no. 9, pp. 745–753. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmp063>

36. Tang X.-L., Sato H., Tiwari S., Dawn B., Bi Q., Li Q., Shirk G., Bolli R. Cardioprotection by postconditioning in conscious rats is limited to coronary occlusions <45 min. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2006, vol. 291, no. 5, pp. H2308–H2317. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00479.2006>

37. 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)

38. Chepelev S. N., Vismont F. I., Gubkin 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 Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 135–146 (in Russian).

39. 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).

40. 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: drsergel991@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

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

Information about the authors

Sergey N. Chepelev – Senior Lecturer. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: drsergel991@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

Sergey V. Goubkin – Corresponding Member, 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: gubkin@yandex.ru