

ТЕЧЕНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВОГО НЕКРОЗА МИОКАРДА НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АТЕНОЛОЛА И КОЭНЗИМА Q₁₀ ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОМ ПРЕБЫВАНИИ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ

Махмудова Ж.А., Алдашев А.А., Зурдинов А.З.

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
Межотраслевой учебно-научный центр биомедицинских исследований,
Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме: Установлено, что у неадаптированных к условиям высокогорья кроликов с моделированным некрозом миокарда комбинированное применение атенолола с коэнзимом Q₁₀ приводит к улучшению функциональных показателей миокарда и уменьшению содержания в сыворотке крови маркерных ферментов повреждений сердечной мышцы, что может способствовать уменьшению размера очага некроза.

Ключевые слова: высокогорье, акклиматизация, некроз миокарда, маркерные ферменты, адреналин.

ЖАНЫБАРЛАРДЫН БИЙИК ТООЛУУ ШАРТТА АЗ УБАКЫТ БОЛУУ УЧУРУНДА АТЕНОЛОЛДУ ЖАНА КОЭНЗИМ Q₁₀ КОЛДОНУУ ФОНУНДАГЫ ЖҮРӨК БУЛЧУНУН КАТЕХОЛАМИНДУУ НЕКРОЗУНУН ЖҮРҮШҮ

Махмудова Ж.А., Алдашев А.А., Зурдинов А.З.

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы,
Биомедициналык изилдөөлөрдүн тармак аралык окуу-илимий борбору,
Бишкек шаары, Кыргыз Республика

Корутунду: Бийик тоолуу шартка көнбөгөн жүрөк булчунун некроз менен моделденген коёндорго коэнзим Q₁₀ менен атенололду колдонуу, алардын жүрөк булчунун функциясын жакшыртып жана канынын сары суусундагы маркердик ферменттерди азайтып, бул болсо некроздордун көлөмүнүн азайышын шарттай тургандыгы аныкталды.

Негизги сөздөр: бийик тоо, акклиматизация, жүрөк булчунун некрозу, маркердик ферменттер, адреналин.

CATHECHOLAMINE MYOCARDIAL NECROSIS STATE AT COMBINED USE OF ATENOLOL AND COENZYME Q₁₀ IN ANIMALS FOR HIGH ALTITUDE SHORT TERM CONDITIONS

Makhmudova Zh.A., Aldashev A.A., Zurdinov A.Z.

I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, IESC BMI,
Bishkek, Kyrgyz Republic

Resume: it was established that combined use of atenolol and coenzyme Q₁₀ in rabbits non-adapted to the high altitude leads to functional myocardial parameters improvement and decreased level of myocardial necrosis serum marker enzymes thereby promoting to decreasing of necrosis zone size.

Key words: high altitude, acclimatization, myocardial necrosis, marker enzymes, adrenaline.

Введение. От сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Кыргызстане ежегодно умирают 18 тысяч человек, что составляет 48,8% смертности от всех болезней. За последние 20 лет ССЗ помолодели на 38%. Если раньше эти заболевания приходились на людей старше 60 лет, то сейчас им подвержены люди трудоспособного возраста от 30 до 59 лет. Особого внимания заслуживает тот факт, что Кыргызстан входит в пятерку стран среди СНГ, где ССЗ являются основной причиной смертности среди мужчин.

Так, по данным МЗ КР болезни системы кровообращения явились наиболее частой причиной летальных исходов и составили 50,1% общего числа умерших в 2011 году [2].

Из вышеизложенного следует, что изучение особенностей течения сердечно-сосудистых заболеваний, их фармакотерапии и фармакопрофилактики в условиях разных высот представляет значительный теоретический и практический интерес для здравоохранения Кыргызской Республики.

Как известно, природные факторы существенно влияют на трудовую деятельность и здоровье человека. Например, суровый климат высокогорья, осложняя трудовой процесс, может стать причиной возникновения некоторых заболеваний и обострения других. В процессе приспособления организма к условиям высокогорной гипоксии, в результате несоответствия между объемом выполняемой сердцем работы и степенью изменения коронарного кровотока, а также на фоне увеличения концентрации катехоламинов в крови, может развиваться некроз миокарда, требующей своевременной профилактики, диагностики и лечения [4].

Надо отметить, что механизмы действия и применения лекарственных препаратов, влияющих на функцию сердечно - сосудистой системы, достаточно хорошо изучены в условиях равнины, но исследования по изучению их действия в условиях высокогорья встречаются гораздо реже [5].

Как следует из литературных источников с позиций лечения и профилактики ишемических повреждений сердечной мышцы продолжают оставаться приоритетными лекарственные препараты из группы β -адреноблокаторов. К настоящему времени накоплена достаточная доказательная база по эффективности применения β -адреноблокаторов при инфаркте миокарда (ИМ). Так, по данным клинических наблюдений у 20000 больных, применение β -адреноблокаторов при ИМ способствовало снижению смертности на 20%, частоты внезапной смерти – на 35%, повторного ИМ – на 25% [1]. Одним из широко используемых в медицинской практике β -адреноблокаторов является атенолол.

Атенолол – кардиоселективный β_1 -адреноблокатор, ослабляет основные эффекты симпатико-адреналовой системы или полностью устраняет их. Этот препарат способен блокировать β_1 -адренорецепторы сердца, при этом снижается уровень катехоламинов, которые в свою очередь стимулируют образование метаболитов АТФ (в частности цАМФ). Он оказывает антиангинальное, антиишемическое, антиаритмическое действие. Это действие осуществляется за счет уменьшения несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Снижение частоты сердечных сокращений, сократимости миокарда,

систолического артериального давления приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде.

Поскольку энергетический обмен миокарда в первую очередь реагирует на воздействие гипоксии, важно найти средства для активного воздействия на энергетику сердца, способные оказывать корригирующее действие на систему биохимической адаптации к гипоксии [5,1]. Одним из средств, который играет ключевую роль в биоэнергетических процессах, является коэнзим Q_{10} . Ко Q_{10} , убихинон - липидорастворимое соединение из класса бензохинонов. Он является обязательным компонентом дыхательной цепи как переносчик электронов в митохондриях, принимает участие в процессах окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ. Кроме этого, Ко Q_{10} выполняет в клетках еще одну важную функцию – его восстановленная форма является единственным липофильным антиоксидантом, который синтезируется в клетках животных и человека, а также постоянно регенерируется из окисленной формы с помощью ферментных систем организма [6,3].

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилось изучение течения экспериментального катехоламинового некроза миокарда на фоне сочетанного применения атенолола и коэнзима Q_{10} при кратковременном пребывании животных в условиях высокогорья.

Методы исследования. Эксперименты проводились на 45 кроликах породы «шиншилла» массой 2,5 - 3,0 кг на 3-и сутки пребывания в условиях высокогорья (п. Туя - Ашу, 3200 м над ур. м.). Катехоламиновый некроз провоцировался однократным внутривенным введением адреналина 0,015 мг/кг массы тела на 3-и сутки пребывания в условиях высокогорья. Животные были разделены на 5 групп: 1 группа – интактные кролики в условиях низкогогорья, 2 группа - интактные животные (контроль) в условиях высокогорья (3-и сутки), 3 группа – кролики с моделированным некрозом миокарда в условиях высокогорья (3-и сутки), 4 группа – животные с моделированным катехоламиновым некрозом сердечной мышцы, получавшие перорально атенолол в дозе 20 мг/кг и коэнзим Q_{10} в дозе 2 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 14 дней в условиях высокогорья, 5 группа – животные с моделированным катехоламиновым некрозом миокарда, получавшие плацебо в условиях

высокогорья в течение 14 дней.

Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) у животных осуществлялась на электрокардиографе - ЭК1Т во II отведении при скорости протяжки ленты 50 мм/сек. ЭКГ регистрировалась у здоровых животных на 3-и сутки пребывания в горах и на 3-и сутки пребывания в горах через 6 часов после моделирования повреждения сердечной мышцы. Также электрокардиограмма регистрировалась у животных с экспериментальным некрозом миокарда, получавших атенолол в сочетании коэнзимом Q_{10} и у животных, получавших плацебо в течение 14 дней, т.е. на 18-е сутки пребывания в условиях высокогорья.

У всех перечисленных групп экспериментальных животных до и после эксперимента определялся ряд кардиоспецифических маркеров: количественное определение креатинфосфокиназы - МВ фракции в сыворотке крови «Диагностическими наборами для определения КФК-МВ» на автоанализаторе «SYNCHRON -CX 4» фирмы «BECKMAN COULTER» через 6 часов после введения адреналина. Количественное определение концентрации аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в сыворотке крови наборами реагентов «Аминотрансфераза AST 360» фирмы PLIVA-Lachema Diagnostika» на фотоэлектроколориметре. Количественное определение концентрации тропонина I наборами реагентов «Тропонин I -ИФА» ООО «ХЕМА» г. Москвы в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

После перорального введения атенолола в сочетании с CoQ_{10} животным в сыворотке крови нами определялись только аспартатаминотрансфераза и тропонин. Поскольку КФК-МВ относится к «ранним» маркерам, и при повреждении миокарда диагностически значимо повышается в первые часы заболевания, определять ее после 2-х недельного лечения было бы нецелесообразно.

Статистическая обработка материала проводилась методом вариационной статистики с помощью компьютерных программных пакетов STATIST и MICROSOFT EXCEL. Разницу средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента и вероятности P.

Результаты и их обсуждение.

Функциональное исследование сердца у кроликов с моделированным катехоламиновым некрозом миокарда показало резкое увеличение

частоты сердечных сокращений (ЧСС) с 261 ± 13 до $452 \pm 9,61$ ударов в мин. ($p < 0,001$), продолжительность зубца Р уменьшалась с $0,027 \pm 0,002$ до $0,01 \pm 0,002$ мм/сек ($p < 0,001$), интервал Р-Q сократился с $0,08 \pm 0,027$ до $0,02 \pm 0,004$ мм/сек, S-T с $0,09 \pm 1,36$ до $0,03 \pm 0,002$ мм/сек и Q-T с $0,13 \pm 0,009$ до $0,06 \pm 0,003$ мм/сек., ($p < 0,001$). Отмечалось уменьшение зубца R с $0,68 \pm 0,06$ до $0,44 \pm 0,02$ см и зубца T с $0,27 \pm 0,02$ до $0,20 \pm 0,02$ см ($p < 0,001$). Полученные результаты ЭКГ-исследования свидетельствовали о появлении ишемических очагов в миокарде. Кроме того, наблюдалось смещение интервала ST вверх и сокращение интервала Q-T, что указывало на развитие очагов некроза миокарда.

Анализ электрокардиограммы у контрольных кроликов на 3-и сутки акклиматизации в горах показал, что по сравнению с интактной группой животных в условиях низкогорья интервал Р-Q сократился с $0,08 \pm 0,027$ до $0,02 \pm 0,002$ мм/сек. ($p < 0,001$). Отмечалось также уменьшение зубца R с $0,68 \pm 0,06$ до $0,57 \pm 0,05$ см ($p < 0,001$).

У группы животных на 3-и сутки пребывания в горах через 6 часов после моделирования повреждения сердечной мышцы, по сравнению с интактными животными в условиях высокогорья, резко сократилась продолжительность сердечного цикла (R-R) с $0,28 \pm 0,004$ до $0,13 \pm 0,002$ (мм/сек) ($p < 0,001$). Увеличилась частота сердечных сокращений с 292 ± 6 до 461 ± 9 ударов в мин., также наблюдалось уменьшение зубца R с $0,57 \pm 0,05$ до $0,51 \pm 0,08$ см и зубца T с $0,28 \pm 0,02$ до $0,12 \pm 0,02$ см ($p < 0,001$), что характерно для острого периода инфаркта миокарда. У кроликов, которые получали атенолол в сочетании с коэнзимом Q_{10} в течение 14 дней в условиях высокогорья, по сравнению с группой животных с экспериментальным некрозом миокарда отмечалось урежение ЧСС до нормы (с $461 \pm 9,0$ до $222 \pm 9,0$ ударов в минуту, $p < 0,001$). Продолжительность зубца Р увеличилась с $0,018 \pm 0,001$ до $0,04 \pm 0,003$ мм/сек ($p < 0,001$). Удлинялась продолжительность сердечного цикла (с $0,13 \pm 0,002$ до $0,67 \pm 0,04$ мм/сек, $p < 0,001$), увеличились интервалы S-T (с $0,039 \pm 0,002$ до $0,08 \pm 0,004$) и Q-T (с $0,14 \pm 0,05$ до $0,17 \pm 0,008$ мм/сек, $p < 0,001$).

У животных с моделированным некрозом миокарда, получавших плацебо в течение 14 дней в условиях высокогорья, продолжительность сердечного цикла R-R сохранялась почти такой

же, как у кроликов с моделированным некрозом миокарда, т.е сократилась с $0,13 \pm 0,002$ до $0,12 \pm 0,006$ (мм/сек). Отмечалось увеличение ЧСС с 461 ± 9 до 493 ± 26 ударов в минуту ($p < 0,001$). Регистрировалось уменьшение зубца R с $0,57 \pm 0,05$ до $0,41 \pm 0,042$ см и зубца T с $0,28 \pm 0,02$ до $0,15 \pm 0,01$ см ($p < 0,001$).

Аспаратаминотрансфераза (АсАТ). Как видно из рисунка 1, уровень АсАТ в условиях низкогогорья после введения адреналина увеличился с $0,07 \pm 1,25$ до $0,25 \pm 2,79$ ($p < 0,001$), что выходит за пределы физиологической нормы.

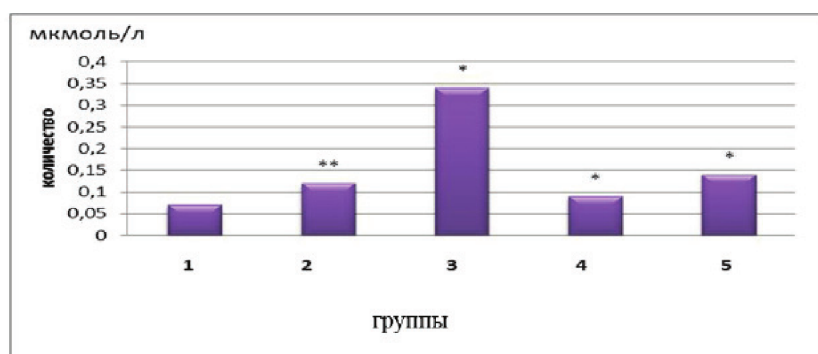
На 3-й день пребывания животных в условиях высокогорья уровень АсАТ повысился с $0,07 \pm 1,25$ до $0,12 \pm 0,009$ мкмоль/л ($p < 0,01$). После введения адреналина наблюдалось увеличение уровня АсАТ в сыворотке крови кроликов с $0,12 \pm 0,009$ до $0,34 \pm 2,5$ мкмоль/л ($p < 0,05$). У животных с моделированным некрозом миокарда и получивших атенолол совместно с коэнзимом Q₁₀ в течение 14 дней отмечалось снижение уровня АсАТ с $0,34 \pm$

$2,5$ до $0,09 \pm 0,006$ мкмоль/л ($p < 0,001$). В то же время исследование подопытных животных, получавших плацебо, также показало снижение уровня аспаратаминотрансферазы до верхнего предела физиологической нормы (с $0,34 \pm 2,5$ до $0,14 \pm 0,007$ мкмоль/л ($p < 0,001$)).

МВ - КФК (сердечная форма креатинфосфокиназы – КФК

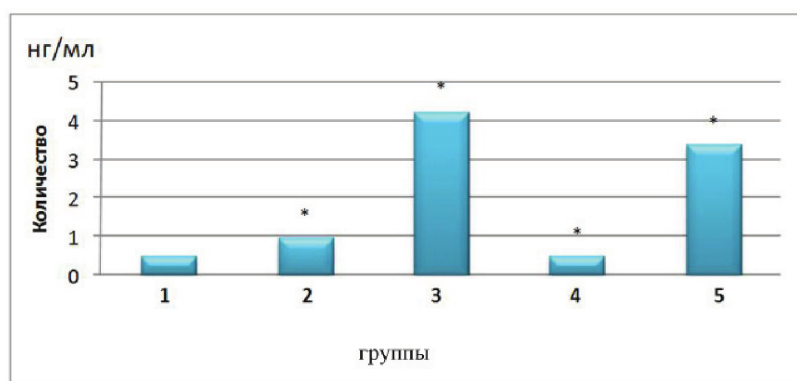
Результаты исследования, проведенные в условиях низкогогорья показали, что после введения адреналина уровень КФК - МВ в сыворотке крови у кроликов резко повысился с $195,1 \pm 50,5$ МЕ до $1157,5 \pm 124,6$ МЕ ($p < 0,001$), что свидетельствует о повреждении кардиомиоцитов. На 3-й день пребывания животных в условиях высокогорья было выявлено, что количество КФК-МВ по сравнению с интактной группой низкогогорья, увеличилось с $195,1 \pm 50,5$ до $243,6 \pm 68,8$ МЕ. После введения экзогенного адреналина количество его повысилось с $243,6 \pm 68,8$ до $1178 \pm 52,1$ МЕ ($p < 0,001$).

Тропонин I. Определение нами тропонина



Примечание: * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$ при сравнении 2 гр. с 1 гр.; 3 гр. с 2 гр.; 4 гр. с 3 гр.; 5 гр. с 3 гр.

Рис.1. Количество АсАТ в сыворотке крови у контрольных и подопытных кроликов при моделировании катехоламинового некроза миокарда в условиях высокогорья после применения атенолола и КоQ₁₀.



Примечание: * $p < 0,001$ при сравнении 2 гр. с 1 гр.; 3 гр. с 2 гр.; 4 гр. с 3 гр.; 5 гр. с 3 гр.

Рис.2. Количество тропонина I в сыворотке крови у контрольных и подопытных кроликов при моделировании катехоламинового некроза миокарда в условиях высокогорья на 3-сутки

I в сыворотке крови кроликов через 20 часов после введения адреналина в низкогорье показало (рис. 2), что количество тропонина I достоверно увеличилось в 9 раз ($0,47 \pm 0,13$ нг/мл до $3,88 \pm 0,96$ нг/мл, соответственно). На 3-й день пребывания кроликов в условиях высокогорья количество тропонина I в сыворотке крови увеличилось с $0,47 \pm 0,13$ нг/мл до $0,97 \pm 0,05$ нг/мл. Тогда после введения адреналина на высокогорье у животных наблюдалось увеличение тропонина I в 10 раз до $4,2 \pm 0,7$ нг/мл ($p < 0,001$).

Исследование тропонина I в сыворотке крови кроликов после комбинированного введения атенолола и коэнзима Q_{10} в условиях высокогорья показало, что его количество уменьшилось с $4,21 \pm 0,72$ нг/мл до $0,48 \pm 0,016$ нг/мл. После получения кроликами плацебо количество тропонина I в сыворотке крови сохранялось на достаточно высоком уровне $3,36 \pm 0,16$ нг/мл ($p < 0,001$).

Итак, на 3-й день пребывания животных в условиях высокогорья, вследствие возможного образования некротических участков в миокарде, как результат воздействия гипоксии и других факторов высокогорья, у животных содержания КФК-МВ фракции и тропонина I в сыворотке крови превышало физиологическую норму по сравнению с контрольной группой. После моделирования катехоламинового некроза миокарда уровни кардиоспецифических маркеров КФК - МВ фракции, АсАТ и тропонина I достоверно повышались в связи более массивным повреждением кардиомиоцитов под действием экзогенно вводимого адреналина и гипоксии.

После комбинированного лечения атенололом и коэнзимом Q_{10} у животных с модельной патологией миокарда отмечалось достоверное снижение уровней внутриклеточных ферментов в сыворотке крови.

Обращает на себя внимание тот факт, что у экспериментальных животных получавших плацебо в течение 14 дней, в условиях высокогорья наблюдалось снижение уровня АсАТ до верхнего предела физиологической нормы. Такое снижение аспартатаминотрансферазы у кроликов, не получавших медикаментозной

терапии, возможно, связано с низкой специфичностью АсАТ как для ранней, так и для поздней диагностики повреждения миокарда и недолгим сохранением этого фермента в сыворотке крови от (36-48 часов) [7,8].

Определение тропонина I в сыворотке крови у кроликов с моделированным некрозом миокарда, получавших плацебо, показало, что количество тропонина I оставалось на высоком уровне. Это свидетельствует о дальнейшем развитии некроза миокарда, что также подтверждается результатами функциональных исследований.

Вывод. Комбинированное применение атенолола с коэнзимом Q_{10} у неадаптированных кроликов с моделированным некрозом миокарда в условиях высокогорья приводит к улучшению функциональных показателей миокарда, уменьшает диспропорцию между потребностью и снабжением миокарда кислородом, способствует снижению сократимости миокарда, уменьшает частоту сердечных сокращений, проводимость и возбудимость в сердечной мышце, и следовательно, способствует уменьшению размера очага некроза.

Литература:

1. Гиляревский С.Р. // Кардиология.- 2006. - № 11. -С.79-81
2. Здоровье населения и деятельность организаций здравоохранения КР в 2011 г., Бишкек, 2012. – 355с.
3. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Коновалова Г.Г., Медведев О.С. и др., // Фармация.- 2009.-№ 2, -С.42-44
4. Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С. Высокогорная кардиология. – Фрунзе: Кыргызстан, 1984. – 314с.
5. Муратов Д.К., Дергунов А.В., Лавинская Н.Н. // Фундаментальные исследования, 2013. -№ 2. -С.126-128
6. Лакомкин В.Л., Коновалова Г.Г., Каленикова Е.И., Заббарова И.В и др. // Биохимия. -2004 -Том.69.- №5.-С.639-646,
7. Чарная М.А., Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Гладышева В.Г. Кардиоспецифичные биомаркеры в кардиологии и кардиохирургии. Часть 1. Общая характеристика биомаркеров. // Kardiol serdečno-sosud hir: – 2010. - № 3. – С. 26.
8. Шевченко О.П., Слесарева Ю.С., Шевченко А.О. Сравнительный анализ уровня протейина плазмы А и других маркеров воспаления в крови у больных с острым коронарным синдромом. //Российский кардиологический журнал. – 2008. - № 6. – С. 14-19.