

ТЕЧЕНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВОГО НЕКРОЗА МИОКАРДА ЖИВОТНЫХ НА ФОНЕ ПРОФИЛАКТИКИ KoQ_{10} В УСЛОВИЯХ РАЗНЫХ ВЫСОТ КЫРГЫЗСТАНА

Махмудова Ж.А.

Кыргызская Государственная Медицинская Академия им. И.К. Ахунбаева,
кафедра фундаментальных дисциплин,

Бишкек, Кыргызская Республика.

Резюме. Результаты данной работы свидетельствуют о том, что профилактика коэнзимом Q_{10} катехоламинового повреждения сердца снижает степень поражения клетки, вызванного дефицитом кислорода в результате высокогорной гипоксии и токсическим действием адреналина, препятствует прогрессированию некроза сердечной мышцы и развитию инфаркта миокарда. Положительное влияние профилактики KoQ_{10} на течение катехоламинового некроза миокарда отмечалось почти в одинаковой степени как в условиях низко-, так и в условиях высокогорья.

Ключевые слова: катехоламинный некроз, коэнзим Q_{10} , аспаратаминотрансфераза, тропонин I, креатинфосфокиназа-MB, гипоксия.

КЫРГЫЗСТАНДЫН АР ТУРДУУ БИЙИКТИКТЕГИ ШАРТЫНДА KoQ_{10} МЕНЕН АЛДЫН АЛУУ ФОНУНДА ЖАНЫБАРЛАРДЫН ЖҮРӨК БУЛЧУҢУНУН КАТЕХОЛАМИНДҮҮ НЕКРОЗУНУН ӨРЧҮШҮ

Махмудова Ж.А.

И.К.Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик Медициналык Академиясы,
фундаменталдык дисциплиналар кафедрасы,

Бишкек, Кыргыз Республикасы

Корутунду. Жүрөктүн катехоламиндүү жабыркоосун коэнзим Q_{10} менен алдын алуу кислороддун жетишсиздигине алып келүүчү клеткалардын жабыркоо деңгээлин азайтаарын, жыйынтыгында бийик тоолуу гипоксия жана адреналиндин токсикалык таасири жүрөк булчуңдарынын некрозунун өнүгүүсүнө жана миокард инфарктынын өсүүсүнө жолтоо болоорун бул иштин жыйынтыгы көрсөттү. Миокарддын катехоламиндүү некрозун KoQ_{10} менен алдын алуу жапыз жана бийик тоолуу шартта дээрлик бирдей даражада оң таасир бере тургандыгы аныкталды.

Негизги сөздөр: катехоламиндүү некроз, коэнзим Q_{10} , аспаратаминотрансфераза, тропонин I, креатинфосфокиназа – MB, гипоксия

CATECHOLAMINE MYOCARDIAL NECROSIS CHANGES IN ANIMALS IN CONDITIONS OF PROPHYLAXIS BY KoQ_{10} AND DIFFERENT ALTITUDES OF KYRGYZSTAN

Makhmudova Zh.A.

I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy,
fundamental disciplines department,

Bishkek, Kyrgyz Republic

Resume. Results of this work satisfy that the prophylaxis by KoQ_{10} decreases the degree of catecholamine cell injury initiated by oxygen deficiency due to high altitude hypoxia and epinephrine toxic action, prevent myocardial necrosis progressing and myocardial infarction development. Positive influence of KoQ_{10} prophylaxis on catecholamine myocardial necrosis was determined in same level in both low altitude and high altitude conditions.

Key words: catecholamine necrosis, coenzyme KoQ_{10} , aspartataminotransferase, troponine I, creatinephosphokinase-MB, hypoxia.

Патология сердечно-сосудистой системы на сегодняшний день является одной из самых распространенных среди населения. От сердечно-сосудистых заболеваний в Кыргызстане ежегодно умирает 18 тысяч человек, что составляет 49 % смертности от

всех болезней. Ежедневно от болезней сердечно-сосудистой системы умирает 50 человек. За последние 20 лет эта патология помолодела на 38%. Если раньше болезнь приходилась на людей старше 60 лет, то сейчас болезни подвержены люди трудоспособного возраста от 30 до 59 лет



В структуре заболеваемости большая доля принадлежит коронарной болезни сердца (КБС). В последнее время многие авторы отмечают, что инфаркт миокарда (ИМ) – одна из самых частых и грозных форм КБС и потому требует своевременной профилактики, диагностики и лечения [2, 3].

С каждым годом увеличивается количество людей, мигрирующих в высокогорные районы в связи со строительством дорог, гидроэлектростанций, развитием туризма и т. д. В сложном процессе приспособления организма к условиям высокогорной гипоксии, в результате несоответствия между объемом выполняемой сердцем работы и степенью изменения коронарного кровотока, а также увеличенной концентрацией катехоламинов в крови, нередко развивается некроз миокарда [4].

Воздействие на организм гипоксического фактора всегда сопряжено с дополнительными энергетическими затратами. Расстройство энергоснабжения сердца в условиях гипоксии является ведущим фактором его повреждения, так как сопровождается нарушением основного окислительного пути синтеза АТФ в митохондриях. От перестройки источников энергопродукции зависит эффективность приспособительных реакций в сердце. Поскольку энергетический обмен миокарда в первую очередь реагирует на воздействие гипоксии, важно найти средства для активного воздействия на энергетику сердца и позволяющих коррелировать систему биохимической адаптации к гипоксии [5].

Коэнзим Q_{10} (убихинон) – липидорастворимое соединение из класса бензохинонов, играет ключевую роль в биоэнергетических процессах в клетке, является обязательным компонентом дыхательной цепи как переносчик электронов в митохондриях, принимая участие в процессах окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ. Кроме этого, CoQ_{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. Во всех клетках организма

присутствует коэнзим Q_{10} . Более высокое содержание характерно для таких энергопотребляющих органов как сердце, печень, клетки иммунной системы [6, 7, 8, 9].

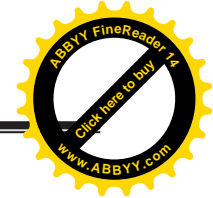
В связи с вышеизложенным **целью настоящего исследования** явилось изучение эффективности CoQ_{10} для профилактики катехоламинового некроза миокарда кроликов в условиях низко- и высокогорья.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проводились на кроликах массой 2,5-3 кг в условиях в условиях низкогорья (Бишкек, 760 м над у.м.) и высокогорья (п. Туя-Ашу, 3200 м над у.м.). В низкогорье катехоламиновый некроз провоцировался однократным внутривенным введением адреналина в дозе 0,025 мг/кг массы тела, в условиях высокогорья – в дозе 0,015 мг/кг на массы тела.

Коэнзим Q_{10} – нутрикэа, выпускается в виде таблеток Российской компанией «Арго». Таблетки нутрикэа измельчались, до порошкообразной массы, смешивались с кормом и давались внутрь в дозе 2 мг/кг массы тела один раз в сутки в течение месяца.

Животные были разделены на 6 групп: 1 - интактная группа кроликов в условиях низкогорья, 2-й группе кроликов был введен адреналин в условиях низкогорья, 3-группа кроликов, которые перорально получали CoQ_{10} в дозе 2 мг/кг массы тела один раз в сутки в течение 30 дней, после чего был спровоцирован катехоламиновый некроз миокарда, 4- группа – интактные кролики на 3- и сутки высокогорной акклиматизации, 5-й группе кроликов был введен адреналин в условиях высокогорья, 6 группа – кролики, получавшие CoQ_{10} в условиях низкогорья, после чего были перевезены на перевал Туя – Ашу и на 3-и сутки их пребывания в условиях высокогорья был моделирован катехоламиновый некроз миокарда. У всех перечисленных групп 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



«SULTER» через 6 часов после введения адреналина. Количественное определение концентрации аспартаминотрансферазы (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.

Регистрация электрокардиограммы осуществлялась на электрокардиографе -ЭКГТ во II отведении. Скорость протяжки ленты была 50 мм/сек.

Для того, чтобы исследовать морфологию миокарда, нами был взят материал со всех кроликов шести групп. Взятый материал фиксировался в 4% растворе формалина в фосфатном буфере pH=7,4 0,2М. После обезвоживания объекты заливались в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм окрашивались гематоксилин-эозином по Эрлиху для выявления площади поражения (кардионекроза) и площади контрактурных повреждений. Исследование проводилось методом точечного счета с помощью окулярной морфометрической сетки [10].

Результаты и их обсуждение

Креатинфосфокиназа-МВ. Результаты исследования в условиях высокогорья 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 ($p < 0,001$). У кроликов, получивших CoQ_{10} , после моделирования адреналинового некроза миокарда в сыворотке крови количество КФК-МВ достоверно снизилось с $1157,5 \pm 124,6$ до $251,97 \pm 27,80$ МЕ ($p < 0,001$).

При кратковременном пребывании животных в условиях высокогорья результаты исследований показали, что после введения адреналина уровень КФК-МВ в сыворотке крови резко повысился с $243,6 \pm 68,8$ МЕ до $1178 \pm 52,1$ МЕ ($P < 0,001$) [11]. У кроликов, получивших CoQ_{10} , после моделирования адреналинового некроза миокарда в сыворотке крови количество КФК-МВ достоверно снизилось с $1178 \pm 52,1$ до

$318,0 \pm 21,16$ МЕ ($P < 0,001$).

Аспартаминотрансфераза. Как видно из рисунка 2, уровень аспартаминотрансферазы в условиях высокогорья после введения адреналина увеличился с $0,07 \pm 1,25$ до $0,25 \pm 2,79$ мкмоль/л ($p < 0,001$). После искусственно вызванного катехоламинового некроза миокарда на фоне месячного перорального введения CoQ_{10} в течение месяца отмечалось достоверное уменьшение количества АсАТ с $0,25 \pm 0,02$ до $0,13 \pm 0,004$ мкмоль/л ($p < 0,001$).

Уровень аспартаминотрансферазы в условиях высокогорья после введения адреналина увеличился с $0,12 \pm 0,009$ до $0,34 \pm 0,02$ ($p < 0,001$), что выходит за пределы физиологической нормы [11]. После перорального введения CoQ_{10} у подопытных кроликов отмечалось достоверное уменьшение количества АсАТ с $0,34 \pm 0,02$ до $0,16 \pm 0,003$ мкмоль/л ($p < 0,001$).

Тропонин I. Определение нами тропонина I в сыворотке крови кроликов после введения адреналина в высокогорье показало, что его количество достоверно увеличилось в 9 раз (с $0,47 \pm 0,13$ нг/мл до $3,88 \pm 0,96$ нг/мл, соответственно). У подопытных кроликов при моделировании катехоламинового некроза миокарда на фоне профилактики CoQ_{10} в профилактических целях наблюдалось снижение уровня тропонина I в сыворотке крови с $3,88 \pm 1,0$ до $1,13 \pm 0,07$ нг/мл ($p < 0,01$).

Исследование тропонина I в сыворотке крови кроликов после введения адреналина в условиях высокогорья показало, что его количество достоверно увеличилось с $0,97 \pm 0,05$ нг/мл до $4,21 \pm 0,72$ нг/мл [11]. После получения кроликами CoQ_{10} и при моделировании катехоламинового некроза миокарда наблюдалось снижение уровня тропонина I в сыворотке крови с $4,21 \pm 0,72$ до $1,33 \pm 0,07$ нг/мл ($P < 0,001$) [12].

ЭКГ исследование. У кроликов с моделированным катехоламиновым некрозом миокарда отмечалось резкое возрастание частоты сердечных сокращений (ЧСС) с $261,8 \pm 13,0$ 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 ($p < 0,001$),



Интервалы между зубцами PQ сократились с $0,08 \pm 0,027$ до $0,02 \pm 0,004$ мм/сек, ST с $0,09 \pm 1,36$ до $0,03 \pm 0,002$ мм/сек и QT с $0,13 \pm 0,009$ до $0,06 \pm 0,003$ мм/сек., ($p < 0,001$), наблюдалось уменьшение зубца R с $0,68 \pm 0,06$ до $0,44 \pm 0,02$ амп. (мм) и зубца T с $0,27 \pm 0,02$ до $0,20 \pm 0,02$ амп. (мм) ($p < 0,0001$). Полученные результаты свидетельствуют о появлении ишемических очагов в миокарде. Отмечалось смещение интервала ST вверх и сокращение интервала QT, что указывало на развитие некроза миокарда.

У III группы кроликов, получавших CoQ_{10} по сравнению с группой искусственно смоделированным некрозом миокарда отмечалось достоверное снижение ЧСС ($p < 0,001$). Интервалы между зубцами ST и QT достигли значений физиологической нормы ($p < 0,001$). Наблюдалось увеличение амплитуды зубца T с $0,20 \pm 0,02$ до $0,28 \pm 0,03$ амп. (мм) ($p < 0,0001$).

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

У группы животных, получавших адреналин, по сравнению с интактными 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 $292,7 \pm 6,5$ до $461,6 \pm 9,7$ ударов в мин., также наблюдалось уменьшение зубца R с $0,57 \pm 0,05$ до $0,51 \pm 0,08$ амп. (мм) и зубца T с $0,28 \pm 0,02$ до $0,12 \pm 0,02$ амп. (мм) ($p < 0,001$), что характерно для острого периода инфаркта миокарда.

Изучение ЭКГ у кроликов, получавших CoQ_{10} по сравнению с группой смоделированным кардионекрозом показало, что у этой группы животных отмечалась нормализация сердечных сокращений с $461,6 \pm 9,7$ до $331,4 \pm 29,9$ ударов/мин ($p < 0,001$), увеличилось значение зубцов R с $0,51 \pm 0,08$ до $0,64 \pm 0,08$ амп. (мм) и T с $0,12 \pm 0,02$ до $0,21 \pm 0,02$ амп. (мм) ($p < 0,001$).

Морфология миокарда у контрольных и подопытных животных.

При исследовании миокарда у интактных кроликов обнаружено, что в центральных частях кардиомиоцитов расположены ядра с хорошо выраженными ядрышками. В цитоплазме кардиомиоцитов видны продольно расположенные миофибриллы с поперечной исчерченностью (рис.1).

У кроликов после моделирования катехоламинового некроза миокарда выявились очаговые некробиотические изменения кардиомиоцитов. В большинстве кардиомиоцитов был обнаружен лизис миофибрилл с отсутствием ядер (рис.2).

Изучение морфологии миокарда III группы кроликов показало, что в отдельных кардиомиоцитах отмечаются сморщивания ядер и лизис миофибрилл. Нужно отметить, что степень адреналинового некроза после профилактики коэнзимом Q_{10} сравнительно меньше по сравнению со степенью адреналинового некроза без профилактики (рис.3).

В сердечной мышце у кроликов на 3-и сутки пребывания их в условиях высокогорья обнаружены кардиомиоциты с выраженными ядрами и миофибриллами. Отмечался незначительный отек между мышечными клетками миокарда. Микрососуды расширены с широким просветом (рис.4).

В миокарде кроликов после введения адреналина на 3-и сутки пребывания их в условиях высокогорья отмечались мелкие очаги некроза, захватывающие от одной до нескольких клеток. Различные фазы миолиза (гомогенизация цитоплазмы, фибриллярное расщепление, дискоидный распад) сопровождалась изменением фокуса гликогенной дегенерации. Жировые инфильтрации локализовались в субэндотелиальном слое миокарда, в области верхушки, основания сердца, в левом и правом желудочках.

В межмышечной и периваскулярной строме имелись скопления лимфоидных и гистиоцитарных инфильтратов, особенно вокруг поврежденных мышечных клеток. Отмечались очаговые скопления плазматических клеток и макрофагов. На гистологических срезах обнаружено полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, явление

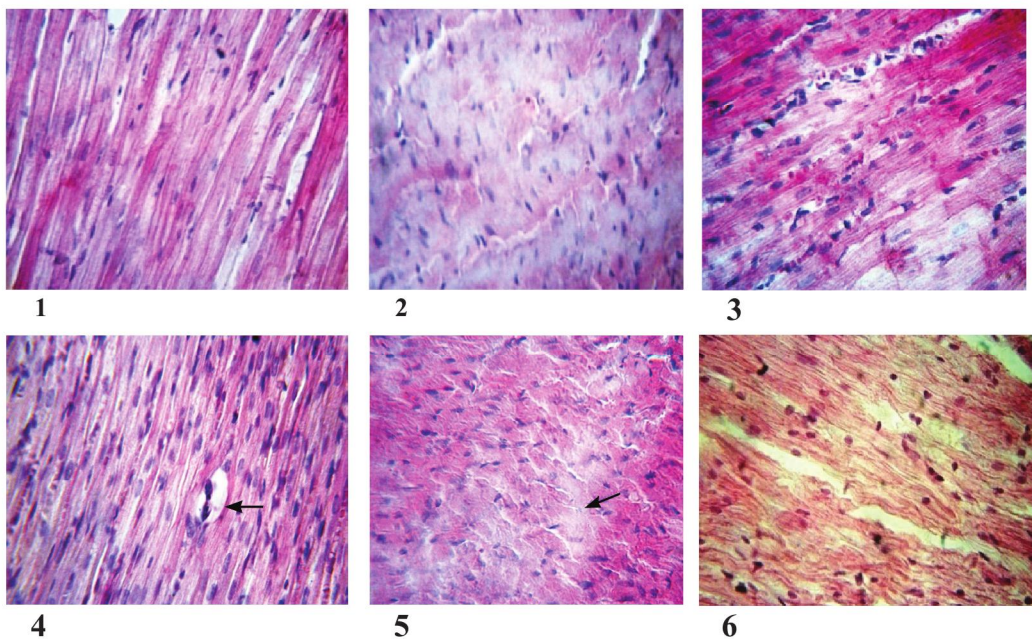


Рисунок 1. Гистограмма миокарда интактных кроликов в условиях низкогогорья
 Рисунок 2. Гистограмма миокарда кролика после введения адреналина в условиях низкогогорья
 Рисунок 3. Гистограмма миокарда кролика после получения Ко Q₁₀ в условиях низкогогорья
 Рисунок 4. Гистограмма миокарда интактных кроликов в условиях высокогорья
 Рисунок 5. Гистограмма миокарда кролика после введения адреналина в условиях высокогорья
 Рисунок 6. Миокард кролика после получения Ко Q₁₀ в условиях высокогорья
 X 480, окраска гематоксилин-эозином.

престаза, стаза, отека интерстиция. В кардиомиоцитах выявлялось разволокнение миофибрилл вследствие внутриклеточного межфибрилярного отека, набухание мышечных клеток с частичной потерей поперечной исчерченности. В отдельных мышечных клетках отмечалось развитие вакуольной и белковой дистрофии. Ядра кардиомиоцитов деформированы, лизированы, становились пикнотичными, плохо окрашивались. В различных отделах миокарда выявлялись множественные микронекрозы. (рис.5).

В миокарда у подопытных кроликов на 3-и сутки акклиматизации, получавших КоQ₁₀, обнаружено, что после введения адреналина в кардиомиоцитах не отмечалось заметных структурных изменений. Миофибриллы имели хорошо выраженную поперечную исчерченность. Ядра располагались центрально с хорошо выраженными ядрышками. Лизис миофибрилл отмечался только в единичных кардиомиоцитах (рис.6)

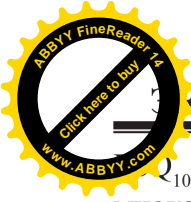
Таким образом, в условиях низкогогорья

после введения адреналина у кроликов отмечалось повышение в сыворотке крови кардиоспецифических маркерных ферментов КФК-МВ, тропонина I и АсАТ, что свидетельствовало о развитии катехоламинового некроза миокарда и подтвердилось функциональными и морфологическими исследованиями миокарда.

Исследование миокарда после 30-ти дневного перорального введения КоQ₁₀ показало, что у данной группы животных в плазме крови достоверно снижалось количество маркерных ферментов и степень некроза была меньше по сравнению со степенью адреналинового некроза миокарда без профилактики КоQ₁₀.

При катехоламиновом повреждении миокарда у кроликов на 3-и сутки акклиматизации наблюдалось увеличение фракции кардиоспецифических маркеров КФК-МВ, тропонина I и АсАТ. Морфологически отмечались отек миокарда и многочисленные микронекрозы.

30-дневное профилактическое введение



Q₁₀ при катехоламиновом повреждении миокарда в условиях высокогорья достоверно снижало повышенный уровень внутриклеточных ферментов, приводило к меньшей степени проявления некротических изменений миокарда и улучшению функциональной активности сердца.

Выводы: результаты приведенных исследований свидетельствуют о том, что профилактика коэнзимом Q₁₀ катехоламинового повреждения сердца снижает степень поражения клеток, вызванного дефицитом кислорода при высокогорной гипоксии и токсическим действием адреналина, препятствует прогрессированию некроза сердечной мышцы и развитию инфаркта миокарда. Положительное влияние профилактики КоQ₁₀ на течение катехоламинового некроза миокарда отмечалось почти в одинаковой степени как в условиях низкогорья, так и высокогорья.

Список литературы

1. <http://www.trend.az /regions/casia/kyrgyzstan/1545367.html>
2. Волкова Э.Г., Малыхина О.П., Левашов С. Ю. Повторные инфаркты миокарда: особенности изменения содержания биомаркеров и ремоделирования миокарда. // Кардиология.- 2007.- № 7. - С. 26-2.
3. Гулиева Н. К. Сравнительная оценка комплексной антитромботической и тромболитической терапии в остром периоде крупноочагового инфаркта миокарда. // Центральнo-Азиатский Медицинский журнал, – 2010. -Том. XVI.- № 2 .- С.96-97.
4. Миррахимов М. М., Мейманалиев Т.С. Высокогорная кардиология. - Фрунзе. - 1980 - С. 63-65.
5. Калинина Г.С. Сравнительная

оценка клинических показателей тромболитической терапии стрептокиназой и алтеплазой в остром периоде инфаркта миокарда. // Уральский кардиологический журнал. - 2007. - № 1. – С. 14-17.

6. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Коновалова Г.Г., Медведев О.С. и др. Коэнзим Q₁₀: Длительное введение и отмена. Фармакология: эксперимент и клиника, - 2009. - № 2. – С. 42-43.
7. Кучменко Е.Б., Петухов Д.Н. Влияние комплексов предшественников и модуляторов биосинтеза кофермента Q на функциональное состояние митохондрий сердца старых крыс. // Биомедицинская химия. - Москва. 2010 – Том 56. - Выпуск 2. - С. 244-250.
8. Лакомкин В.Л., Коновалова Г.Г., Каленикова Е.И. Влияние убихинона на сократительную функцию и антиоксидантный статус миокарда при наследственной гипертензии у крыс. // Кардиология. – 2006. - № 5. – С.54
9. Чапидзе Г.Э., Капанадзе С.Д. Комбинированная терапия антиоксидантом коэнзимом Q₁₀ и симвастатином больных коронарным атеросклерозом. // Кардиология. – 2006. - № 8. – С.11.
10. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию. – М. Медицина. - 1980. - С.213.
11. Махмудова Ж.А., Алдашев А.А., Зурдинов А.А. Особенности изменения уровней кардиоспецифических маркеров в сыворотке крови кроликов. // Известия НАН КР. - 2010. - № 4. - С. 84-88
12. Махмудова Ж.А. Профилактика инфаркта миокарда коэнзимом Q₁₀ при кратковременном пребывании животных в условиях высокогорья в эксперименте. // Известия ВУЗОВ. - 2011. - № 6. – С. 73-77.