

## ВЛИЯНИЕ НОРМОДИПИНА НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ

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

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,  
Бишкек, Кыргызская Республика.

*Резюме:* В данной работе изучалось влияние нормодипина – блокатора кальциевого канала на течение острого инфаркта миокарда в эксперименте на 3-и сутки пребывания кроликов в условиях высокогорья (п. Туя – Ашу, 3200 м над у.м.). Установлено, что нормодипин посредством блокирования медленных кальциевых каналов клеточной мембраны тормозит поступление кальция через клеточную мембрану в клетки сердечной мышцы и гладкой мускулатуры стенки сосудов. Расширяет коронарные сосуды и увеличивает коронарный кровоток в ишемизированных участках миокарда, в результате чего способствует благоприятному течению ишемических и некротических процессов, препятствует прогрессированию этих процессов и развитию осложненного течения инфаркта миокарда в условиях высокогорья

## НОРМОДИПИДИН БИЙИК ТООНУН ШАРТЫНДА ТАЖРЫЙБА АРКЫЛУУ ЧАКЫРЫЛГАН КУРЧ ИНФАРКТ МИОКАРДЫНЫН ЖУРУШУНО ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ

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

И.К.Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы,  
Бишкек, Кыргыз Республикасы

*Кортунду:* Бул илимий иште бийик тоонун (Тоо - Ашуу, 3200 м. деңиз деңгээлинен жогору) шартында кыска мөөнөт жашаган коендорго тажрыйба аркылуу чакырылган курч инфаркт миокардынын жүрүшүнө, кальций каналынын блокатору – нормодипиндин корсоткон таасири изилденген. Нормодипин клетканын мембранасындагы жай кальций каналдарын тосуу менен бирге жүрөк булчуңуна жана кан тамырлардын дубалындагы жылмакай булчуң клеткаларына кльцийдин киришин токтотоору аныталды. Жүрөк кан тамырларын кеңейтет жана канды келүүсүн кобойтот, жыйынтыгында жүрөк булчуңунун жабыр тартуу жана бузулуу процессинин жеңил өтүүсүнө көмөктөшөт. Бийик тоонун шартында жүрөк булчуңунун инфарктынын өтүшүн кетишине жана бул процесстин андан ары өнүгүшүнө тоскоол болот.

*Негизги создор:* кардиоспецификалык маркерлор, катехоламиндер, кардионекроз, нормодипин, высокогорья.

## THE INFLUENCE OF NORMODIPINE ON EXPERIMENTAL ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN HIGH ALTITUDE CONDITIONS

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

Kyrgyz state medical academy named after Ahunbaev I.K.,  
Bishkek, Kyrgyz Republic

*Resume:* The influence of calcium-channel blocker normodipine on experimental acute myocardial infarction in rabbits to 3<sup>rd</sup> day of high altitude conditions (Too-Ashoo, 3200 m above sea level) was studied. It was established that normodipine decreases calcium influx in cardiomyocytes and blood vessels smooth muscle cells by blocking slow calcium channels. It dilates coronary arteries and increases coronary blood supplying in ischemic areas of myocardium thereby promoting to beneficial outcome of ischemic and necrotic processes and preventing exacerbated and complicated myocardial infarction in high altitude conditions.  
*Key words:* cardio-specific markers, cathecholamine, cardionecrosis, normodipine, high altitude.

Патология сердечно-сосудистой системы на сегодняшний день является одной из самых распространенных среди населения остается наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира в XXI веке [1]. От сердечно-сосудистых заболеваний в Кыргызстане ежегодно умирает 18 тысяч человек, что составляет 48,8% смертности от всех болезней. Ежедневно от болезней сердечно-сосудистой системы умирает 50 человек. За

последние 20 лет болезнь помолодела на 38%. Если раньше болезнь приходилась на людей старше 60 лет, то сейчас болезни подвержены люди трудоспособного возраста от 30 до 59 лет [2]. В структуре заболеваемости большая доля принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС). В последнее время многие авторы отмечают, что инфаркт миокарда (ИМ) – одна из самых частых и грозных форм ИБС и потому требует своевременной профилактики,

диагностики и лечения [3,4].

С каждым годом увеличивается количество людей, мигрирующих в высокогорные районы в связи с интенсивным освоением областей, ранее необитаемых или малонаселенных из-за экстремальных климатических условий. При этом не исключено, что инфаркт миокарда может развиться и в условиях высокогорья [5]. Известно, что высотная гипоксия увеличивает концентрации катехоламинов в крови, которые действуют опосредованно через аденيلاتциклазную систему, вызывают входение в миокардиальные клетки  $Ca^{2+}$ , избыток которого приводит к разобщению окисления с фосфорилированием в митохондриях и снижению АТФ и креатинфосфата. Одновременно вызванный адренергическим эффектом избыток  $Ca^{2+}$  приводит к контрактурным сокращениям миофибрилл и гибели отдельных клеток. В итоге возникают мелкоочаговые некрозы миокарда, являющиеся следствием чрезмерного адренергического воздействия на сердце [6].

Коррекция интракардиальных механизмов регуляции сердца в настоящее время является одним из ведущих и перспективных методов лечения. В частности, регуляция транспорта ионов кальция все шире внедряется в практику фармакотерапии больных ишемической болезнью сердца. Эта коррекция осуществляется комплексом препаратов, объединенных общим названием «антагонисты кальция» [7].

Многoletний опыт терапевтического применения свидетельствует о том, что блокаторы кальциевых каналов являются одним из основных классов препаратов, используемых в современной кардиологии. Особый интерес представляет нормодипин (А/О Гедеон Рихтер) - представитель III поколения блокаторов кальциевого канала. Действующее начало препарата - амлодипин, является антагонистом кальция из группы дигидропиридинов, обладает пролонгированным действием, высокой вазоселективностью. Посредством блокирования медленных кальциевых каналов клеточной мембраны амлодипин тормозит поступление кальция через клеточную мембрану в клетки сердечной мышцы и гладкой мускулатуры

стенки сосудов. Расширяет коронарные сосуды и увеличивает коронарный кровоток в ишемизированных участках миокарда.

Исходя из вышеизложенного целью нашей работы явилось изучение влияния нормодипина на течение острого инфаркта миокарда в эксперименте в условиях высокогорья.

Материалы и методы исследования.

Животные. Эксперименты проводились на 45 кроликах массой 2,5-3 кг на 3-и сутки пребывания в условиях высокогорья (п. Туя-Ашу, 3200 м. над у. м.). Животные были разделены на 5 групп: 1- интактная группа в условиях низкогогорья, 2 - группа - интактные животные в условиях высокогорья, 3-я группа - кролики с моделированным некрозом миокарда,

4 группа - животные с моделированным катехоламиновым кардионекрозом, получавшие перорально нормодипин, 5 группа - животные с моделированным катехоламиновым кардионекрозом, получавшие плацебо.

Катехоламиновый некроз провоцировался однократным внутривенным введением адреналина 0,015 мг/кг массы тела в условиях высокогорья. Нормодипин (амлодипин) вводился перорально в дозе 1 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 14 дней после введения адреналина через 2 часа.

Кардиоспецифические ферменты. После моделирования катехоламинового некроза определялся ряд кардиоспецифических маркеров: 1. 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.

2. Количественное определение концентрации аспаратаминотрансферазы (АсАТ) в сыворотке крови наборами реагентов «Аминотрансфераза АСТ 360» фирмы PLIVA-Lachema Diagnostika» на фотоэлектроколориметре.

3. Количественное определение концентрации тропонина I наборами реагентов «Тропонин I -ИФА» ООО «ХЕМА» г. Москвы в

Таблица 1.

Уровень АсАТ(мкмоль/л) в сыворотке крови у контрольных и подопытных кроликов при моделировании катехоламинового некроза миокарда.  
Примечание: \* $p < 0.001$  при сравнении 2гр. с 1 гр; 3 гр. с 2 гр; 4 гр. с 3 гр; 5 гр. с 3 гр.

Интактные низкогорья	Интактные высокогорья	После введения адреналина	После получения нормодипина	Получавшие плацебо
0,07±0,01	0,12±0,009*	0,34±0,02*	0.10±0,02*	0.14.±0,007*

сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Аспаратаминотрансфераза и тропонин I определялись через 20 часов после введения адреналина.

После перорального введения нормодипина животным, в сыворотке крови нами определялись только аспаратаминотрансфераза и тропонин I. Поскольку КФК-МВ относится к «ранним» маркерам, и при ИМ диагностически значительно повышается в первые часы заболевания, определять ее после 2-х недельного лечения было бы нецелесообразно. Наиболее чувствительным и специфичным биомаркером ИМ является уровень тропонинов в крови [8,9]. Тропонин I при ИМ достигает в крови диагностически значимого уровня через 6 часов после начала симптомов, повышенный их уровень сохраняется в дальнейшем в течение 7-14 суток, что делает их удобными для поздней диагностики ИМ [10,11]. Из-за низкой специфичности АсАТ используется только в сочетании с более чувствительными специфичными маркерами [12].

Морфология. Для того, чтобы исследовать морфологию миокарда у интактных кроликов 2 - группы был взят материал на 3-и сутки пребывания в условиях высокогорья, у животных 3- группы через 48 часов после введения адреналина (на 5-сутки), у подопытных кроликов получивших нормодипин (4-гр.) и плацебо

(5 гр.) нами был взят материал на 18-сутки пребывания животных в условия высокогорья. Взятый материал фиксировался в 4% растворе формалина в 0,2М фосфатном буфере (pH=7,4). После обезвоживания объекты заливались в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином по Эрлиху для выявления площади поражения (кардионекроза) и площади контрактурных повреждений. Исследование проводилось методом точечного счета с помощью окулярной морфометрической сетки [13].

Собственные результаты и их обсуждение.

Аспаратаминотрансфераза (АсАТ). Как видно из таблицы 1, на 3-й день пребывания животных в условиях высокогорья уровень аспаратаминотрансферазы повысился с  $0,07 \pm 1,25$  до  $0,12 \pm 0,009$  мкмоль/л

( $p < 0,01$ ). После введения адреналина наблюдалось увеличение уровня аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови кроликов с  $0,12 \pm 0,009$  до  $0,34 \pm 2,5$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), что выходит за пределы физиологической нормы.

У животных с моделированным некрозом миокарда и получавших нормодипин отмечалось снижение уровня АсАТ с  $0,34 \pm 2,5$  до  $0,10 \pm 0,02$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). В то же время исследование у подопытных животных получавших плацебо также показало снижение

Таблица 2.

Количество КФК-МВ в сыворотке крови у контрольных и подопытных кроликов при моделировании катехоламинового некроза миокарда в условиях высокогорья  
Примечание: \* $p < 0.001$  при сравнении 2 гр. с 1 гр; 3 гр. с 2 гр.

Интактные низкогорья	Интактные высокогорья	После введения адреналина
195,16±5,0	243,6±68,8	1178±52,1*

Таблица 3.  
Количества тропонина I (нг/мл) в сыворотке крови у контрольных и подопытных кроликов после лечения нормодипином в условиях высокогорья  
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.

Интактные, низкогорья	Интактные, высокогорья	После введения адреналина	После получения нормодипина	Получавшие плацебо
0,47±0,01	0,97±0,05*	4,21±0,72*	0,56±0,09*	3,36±0,16

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 высокогорья (табл.2), показали, что количество КФК-МВ по сравнению с интактной группой низкогорья, 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. 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 (табл.3). Тогда как после введения адреналина на высокогорье у животных наблюдалось увеличение тропонина I в 10 раз до  $4,2 \pm 0,7$  нг/мл ( $p < 0,001$ ). У животных с моделированным некрозом миокарда получавших нормодипин отмечалось снижение количества тропонина I в сыворотке крови с  $4,21 \pm 0,72$  до  $0,56 \pm 0,09$  нг/мл ( $p < 0,001$ ). У животных с искусственной моделью некроза миокарда получавших плацебо выявлено незначительное (недостоверное) снижение тропонина I в сыворотке крови с  $4,21 \pm 0,72$  до  $3,36 \pm 0,16$  нг/мл.

Морфология миокарда.

Морфологическое исследование миокарда у интактных кроликов показало продольно расположенные кардиомиоциты, в центральных частях которых располагаются ядра с хорошо выраженными ядрышками. В цитоплазме кардиомиоцитов видны миофибриллы с поперечной исчерченностью (рис.4-А).

При изучении сердечной мышцы у кроликов в ранние сроки пребывания в горах обнаружены кардиомиоциты с

выраженными ядрами и миофибриллами. Отмечались незначительные явления отека между мышечными клетками. Микрососуды расширены с широким просветом (рис.4-Б).

В миокарде кроликов после введения адреналина на 3-и сутки пребывания животных в условиях высокогорья отмечались мелкие очаги некроза, захватывающие от одного до нескольких клеток. Различные фазы миолиза (гомогенизация цитоплазмы, фибриллярное расщепление, дискоидный распад) сопровождаются изменением фокуса гликогенной дегенерации, жировой инфильтрацией, локализующейся 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. Наблюдались очаговые скопления плазматических клеток и макрофагов. На гистологических срезах отмечалось полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, явление престаза, стаза, отек интерстиции. В кардиомиоцитах выявлялось разволокнение миофибрилл вследствие внутриклеточного межфибрилярного отека, набухание мышечных клеток с частичной потерей поперечной исчерченности. В отдельных мышечных клетках обнаруживалось развитие вакуольной и белковой дистрофии. Ядра кардиомиоцитов деформированы, лизированы, становились пикнотичными, плохо окрашивались. В различных отделах миокарда выявлялись множественные микронекрозы (рис. 2-А).

Морфологическое исследование миокарда у подопытных животных на фоне применения нормодипина показало хорошо выраженную поперечную исчерченность миофибриллы



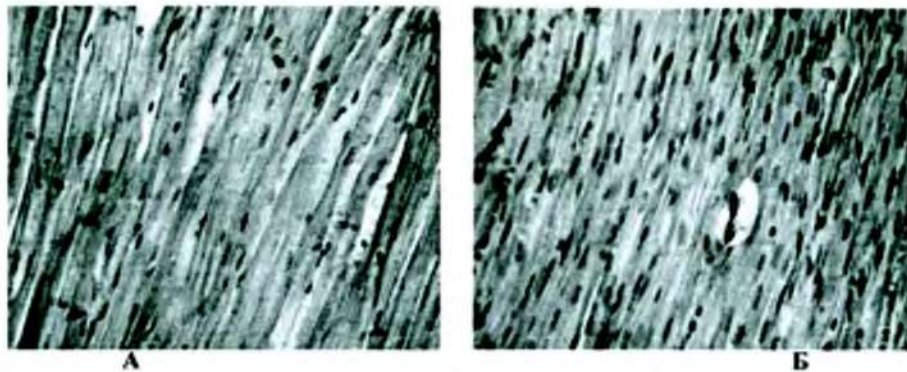


Рис. 1. А – миокард интактных кроликов в условиях низкогогорья;  
Б- миокард интактных кроликов в условиях высокогорья,  
Окраска гематоксилин-эозином. X 480.

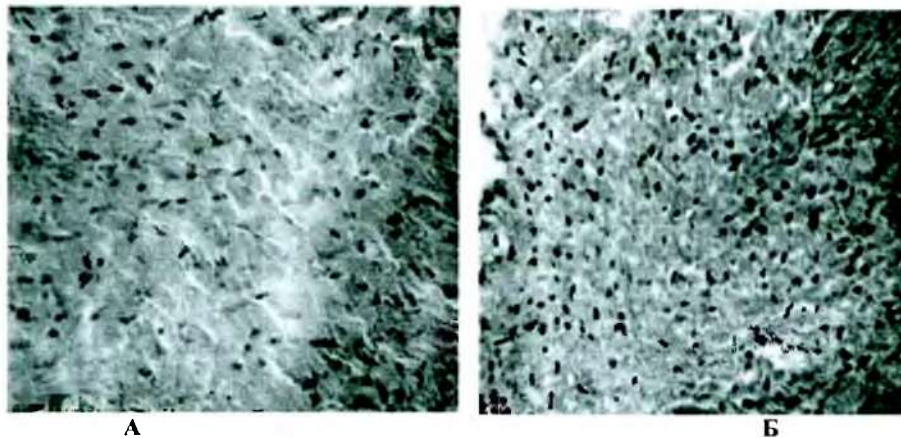


Рис 2. А– Миокард кролика после введения адреналина.  
Б-Миокард кролика после лечения нормодипином  
Окраска гематоксилином и эозином. X 480.

уменьшение количества некробиотически измененных кардиомиоцитов. Отмечалось увеличение количества кардиомиоцитов с восстановленными структурами (ядро, миофибриллы) (рис. 2-Б).

Таким образом, после введения адреналина на 3-и сутки пребывания животных в условиях высокогорья наблюдалось повышение уровней кардиоспецифических маркеров в сыворотке крови, которое свидетельствовало о повреждении миокарда с дальнейшим развитием некроза сердечной мышцы. Эти изменения в миокарде подтвердились морфологическими исследованиями, выявлены отек миокарда и многочисленные микронекрозы.

После лечения нормодипином у животных с модельной патологией миокарда отмечалось достоверное снижение уровней внутриклеточных ферментов в сыворотке крови. Морфологические исследования миокарда показали увеличение количества кардиомиоцитов с восстановленными

структурами. Эти положительные данные полученные нами подтверждаются литературными данными о том, что применение нормодипина при инфаркте миокарда селективно угнетает транспорт ионов кальция через клеточную мембрану в клетки гладкой мускулатуры сосудов кардиомиоцитов. Вызывает расширение коронарных сосудов артерий, увеличивает коронарный кровоток, причем не только в нормальных, но и ишемизированных участках миокарда, в результате чего уменьшается постнагрузка на сердце, улучшается кровоснабжение миокарда и уменьшается потребность миокарда в кислороде [14,15,16,17]. Таким образом, установлено, что нормодипин посредством блокирования медленных кальциевых каналов клеточной мембраны тормозит поступление кальция через клеточную мембрану в клетки сердечной мышцы и гладкой мускулатуры стенки сосудов, в результате чего способствует благоприятному течению

ишемических и некротических процессов, препятствует прогрессированию этих процессов и развитию осложненного течения инфаркта миокарда в условиях высокогорья в эксперименте.

#### Литература:

1. Оганов Р., Погосова Г.В. Современные стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 12. -2007. -Том. 47.-С.4.
2. <http://www.trend.az/regions/casia/kyrgyzstan/1545367.html>
3. Волкова Э.Г., Малыгина О.П., Левашов С. Ю. Повторные инфаркты миокарда: особенности изменения содержания биомаркеров и ремоделирования миокарда. Кардиология.- 2007.- №7. - С. 26-2.
4. 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.
5. Миррахимов М. М., Мейманалиев Т.С. Высокогорная кардиология. -1980 - С. 63-65.
6. Месрсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М.Наука.-1981. -С.235-23.
7. Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф.. Коронарная и миокардальная недостаточность. Издательство «Медицина». Москва. -1986.- С.203.
8. Oltrona L., Ottani F., Galvani M. Clinical significance of a single measurement of troponin-I and C-reactive protein at admission in 1773 consecutive patients with acute coronary syndromes. Am Heart J 2004;148:3:405-415.
9. Brain M. Troponin assays for coronary syndrome diagnosis. CMAJ 2002;166:1:13.
10. Wu A., Feng Y. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. Eur Heart J 1998;19:Suppl N:25-29.
11. Coudrey L. The Troponins. Arch Int Med 1998;158:1173-1180.
12. Волков Э.Г., Малыгина О.П., Левашов С.Ю. Повторные инфаркты миокарда: особенности изменения содержания биомаркеров и ремоделирования миокарда (исследование случай-контроль). Кардиология. - 2007.-С.26.
13. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию. – М. Медицина. -1980.-С.213.
14. Тепляков А.Т., Пушникова Е.Ю., Аптекарь В.Д. и соавт. Влияние амлодипина на ишемию миокарда, тканевый транскапиллярный обмен кислорода у больных с многососудистым стенозирующим коронарным атеросклерозом после аортокоронарного шунтирования. Кардиология. 7.-2001.-С. 55.
15. Неклюдова Ю.Н., Звенцова В.К. Терапевтическая эффективность нормодипина у больных нестабильной стенокардией. Здоровоохранение Кыргызстана. 1. -2005.-С.89
16. Davies RF, Habibi H, Klinke WP, et al. Effect of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS) Investigators. Am Coll Cardiol 1995;25:619-25.
17. Dienfield JE, Detry JM, Sellier P, et al: CAPE II Trial Investigators. Medical treatment of myocardial ischemia in coronary artery disease: effect of drug regime and irregular dosing in the CAPE II trial. Am Coll Cardiol 2002;40:917-25.