

**Течение катехоламинового кардионекроза у животных, акклиматизированных к высокогорью,
на фоне монотерапии атенололом и
в комбинации атенолола с коэнзимом Q₁₀
Махмудова Ж. А.**

*Махмудова Жылдыз Акматовна / Mahmudova Zhyldyz Akmatovna - кандидат биологических наук, доцент,
кафедра фундаментальных дисциплин,
Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева,
Межотраслевой учебно-научный центр биомедицинских исследований, г. Бишкек, Кыргызская Республика*

Аннотация: установлено, что у адаптированных к условиям высокогорья кроликов с моделированным катехоламиновым некрозом миокарда комбинированное применение атенолола с коэнзимом Q₁₀ приводит к снижению уровня специфического маркера повреждения кардиомиоцитов - тропонина I в сыворотке крови.

Abstract: it was found that combined use of atenolol with coenzyme Q₁₀ in rabbits, adapted to high altitude conditions, with simulated catecholamine necrosis of myocardium reduces the level of a specific marker of damage to cardiomyocytes – troponin I – in serum.

Ключевые слова: высокогорье, акклиматизация, адреналин, некроз миокарда, маркерные ферменты, атенолол, коэнзим Q₁₀.

Keywords: high altitude, acclimatization, adrenaline, myocardial necrosis, marker enzymes, atenolol, coenzyme Q₁₀.

Актуальность исследования

Проблема гор привлекает пристальное внимание исследователей в связи с тем, что в горных системах проживает около 10 % населения всего земного шара, они занимают 1/5 поверхность суши, являясь крупнейшей экосистемой.

Кыргызская Республика – суверенное государство на востоке Центральной Азии, расположенное, главным образом, в пределах западной и центральной части Тянь-Шаня и северной части Памира. Вся территория республики лежит выше 401 м над уровнем моря; более половины её располагается на высотах от 1000 до 3000 м, и примерно треть - на высотах от 3000 до 4000 м над уровнем моря. Горные хребты занимают около четверти территории страны.

Биоклиматическое зонирование Кыргызстана, основанное на учете многолетних среднегодовых значений метеопараметров, показывает, что большая часть территории, где сконцентрировано население республики, приходится на зону относительного и компенсируемого дискомфорта (36 %) и вдвое меньшая - на комфортные зоны (18 %). Зона некомпенсируемого дискомфорта (нежилое высокогорье) занимает 46 % территории страны [1, 2].

Интенсивное освоение горных территорий, строительство промышленных предприятий, рудников, дорог и средств коммуникаций, предъявляет новые требования к использованию фармакологических средств в этих условиях, поскольку сочетанное воздействие высотной гипоксии, пониженных температур и комплекса техногенных факторов вносит чрезвычайную сложность в формирование механизмов приспособления организма к этим условиям и, естественно, в разработку действенных основ улучшения адаптационных возможностей человека.

Доказано, что приспособление к новым условиям существования, в том числе и к горному климату, осуществляется с включением механизма стресса [3, 4, 5]. При длительном и значительном воздействии экстремальных факторов развивается стрессорная реакция, при этом происходит выброс большого количества катехоламинов, что сопровождается дефицитом энергии, увеличением содержания жирных кислот в миокарде, активацией перекисного окисления липидов, ухудшением микроциркуляции, вхождением ионов кальция в клетки, и является факторами риска патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний.

Нужно отметить, что механизмы действия и применение 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 [6].

Поскольку в развитии ишемической болезни сердца (ИБС) главным фактором является недостаточное поступление кислорода в миокард и несоответствие в количестве субстратов метаболизма и фактическим поступлением кислорода, все лечебные, в том числе медикаментозные мероприятия, должны быть направлены на уменьшение этого несоответствия.

Традиционными средствами, обеспечивающими достижение целевого диапазона частоты сердечных сокращений и восстанавливающими баланс между потребностью и доставкой кислорода к миокарду,

являются β -адреноблокаторы. Они относятся к антиангинальным препаратам стартовой линии в лечении ИБС [7]. 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).

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 [8].

Одним из средств, который играет ключевую роль в биоэнергетических процессах, является коэнзим Q_{10} (убихинон). CoQ_{10} – липидорастворимое соединение из класса бензохинонов. Он является обязательным компонентом дыхательной цепи, принимает участие в процессах окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ. Кроме этого, CoQ_{10} является единственным липофильным антиоксидантом, который синтезируется в клетках животных и человека.

Вышеизложенное является обоснованием актуальности выполнения исследований, направленных на изучение особенностей фармакодинамики атенолола и атенолола в комбинации с коэнзимом Q_{10} при экспериментальном адреналиновом поражении миокарда в условиях высокогорья.

Целью настоящей работы явилось изучение уровней специфических маркеров повреждения миокарда в сыворотке крови у акклиматизированных кроликов с моделированным катехоламиновым некрозом миокарда на фоне применения атенолола в монотерапии и в сочетании с коэнзимом Q_{10} .

Методы исследования

Эксперименты проводились на 45 кроликах породы «шиншилла» массой 2,5-3,0 кг на 30-е сутки пребывания животных в условиях высокогорья (п. Туя - Ашу, 3200 м над у. м.). Катехоламиновый некроз провоцировался однократным внутривенным введением адреналина в дозе 0,015 мг/кг массы тела на 30-е сутки пребывания животных в условиях высокогорья. Животные были разделены на 6 групп: 1 группа - интактные животные в условиях низкогогорья, 2 группа - интактные животные в условиях высокогорья (30-е сутки), 3 группа – кролики с моделированным некрозом миокарда в условиях высокогорья (30-е сутки), 4 группа – животные с моделированным катехоламиновым некрозом сердечной мышцы, получавшие перорально атенолол в дозе 20 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 14 дней в условиях высокогорья (44-е сутки), 5 группа – животные, получавшие 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 (44-е сутки).

У контрольных и опытных групп животных определялся ряд кардиоспецифических маркеров: количественное определение креатинфосфокиназы – МВ (КФК-МВ) фракции в сыворотке крови «Диагностическими наборами для определения КФК-МВ» на автоанализаторе «SYNCHRON – CX 4». Количественное определение концентрации аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в сыворотке крови наборами реагентов «Аминотрансфераза AST 360» фирмы PLIVA-LachemaDiagnostika» на фотозлектроколориметре. Количественное определение концентрации тропонина I проводилось наборами реагентов «Тропонин I-ИФА» ООО «ХЕМА» г. Москвы в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

После перорального введения животным атенолола и атенолола в комбинации с CoQ_{10} в сыворотке крови нами определялись только аспартатаминотрансфераза и тропонин. Поскольку КФК-МВ относится к «ранним» маркерам, и при повреждении миокарда его содержание в сыворотке крови диагностически значительно повышается только в первые часы заболевания, поэтому определять ее после 2-х недельного лечения было бы нецелесообразно [9].

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 Р.

Результаты и их обсуждение

Исследование уровня КФК-МВ в сыворотке крови животных на 30-е сутки пребывания в условиях высокогорья показало, что количество КФК-МВ по сравнению с животными интактной группы низкогогорья снизилось с $195,16 \pm 5,0$ до $134,6 \pm 17,3$ МЕ.

У акклиматизированных животных с экспериментальным кардионекрозом, по сравнению с интактной группой животных, на 30-е сутки пребывания в горах отмечалось повышение КФК-МВ с $134,6 \pm 17,3$ до $475,8 \pm 37,0$ МЕ, ($p < 0,001$) (рис 1.).

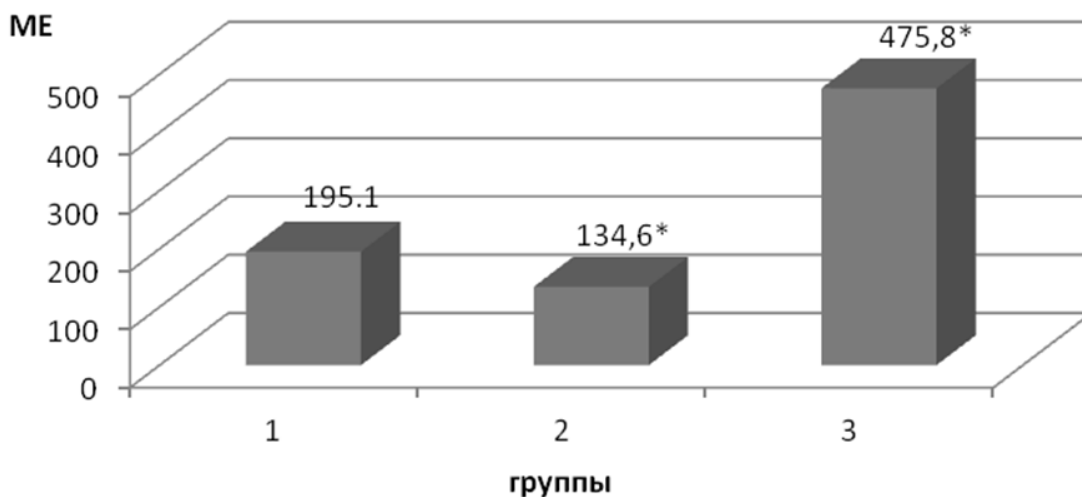


Рис. 1. Уровень КФК-ММ в сыворотке крови у акклиматизированных кроликов с моделированным некрозом миокарда в условиях высокогорья на фоне комбинированного применения атенолола с KoQ_{10}

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

Как видно из рисунка 2, на 30-е сутки пребывания животных в условиях высокогорья уровень АсАТ повысился с $0,07 \pm 0,001$ до $0,11 \pm 0,01$ мкмоль/л ($p < 0,01$). После введения адреналина кроликам, находившимся в высокогорье в течение 30 дней, наблюдалось увеличение уровня АсАТ в сыворотке крови с $0,11 \pm 0,01$ до $0,17 \pm 0,001$ мкмоль/л ($p < 0,001$).

В условиях высокогорья у животных, получавших атенолол, по сравнению с группой с моделированным некрозом миокарда, отмечалось достоверное снижение уровня аспартатаминотрансферазы с $0,17 \pm 0,001$ до $0,12 \pm 0,005$ мкмоль/л ($p < 0,001$).

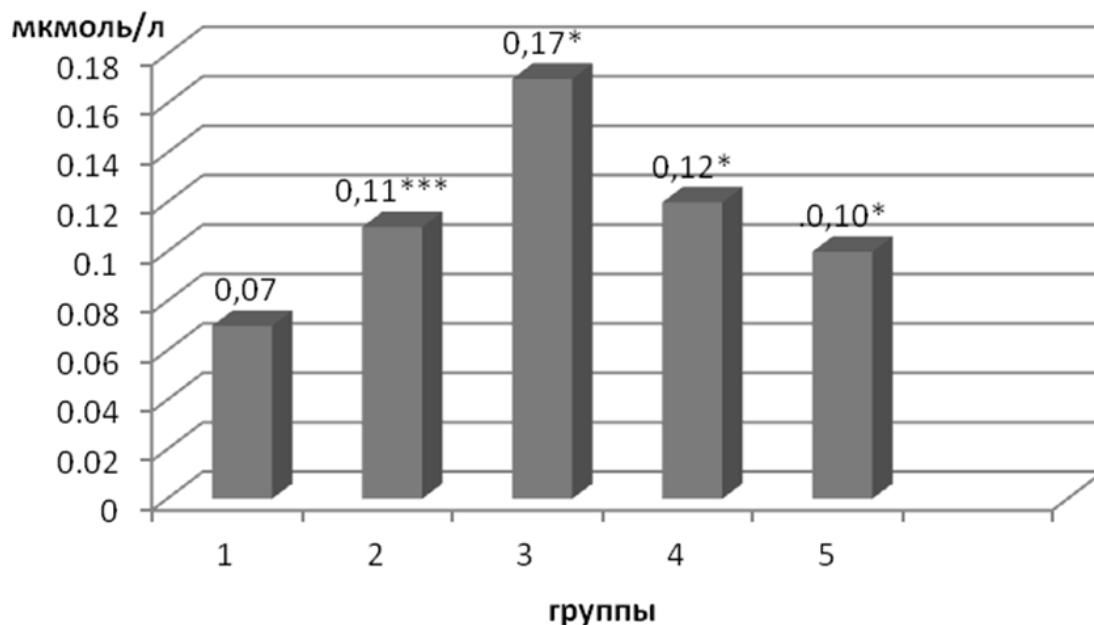


Рис. 2. Уровень АсАТ в сыворотке крови у акклиматизированных кроликов с моделированным некрозом миокарда в условиях высокогорья на фоне комбинированного применения атенолола и атенолола в комбинации с KoQ_{10}

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

У животных с моделированным катехоламиновым некрозом миокарда, получавших атенолол совместно с коэнзимом Q_{10} в течение 14 дней, по сравнению с группой животных с моделированным некрозом миокарда, выявлено снижение уровня АсАТ с $0,17 \pm 0,001$ до $0,10 \pm 0,003$ мкмоль/л ($p < 0,001$),

а по сравнению с 5 группой животных, получавших атенолол, отмечалось не достоверное снижение уровня АсАТ с $0,12 \pm 0,005$ до $0,10 \pm 0,003$ мкмоль/л.

Определение нами уровня тропонина I в сыворотке крови на 30-е сутки пребывания кроликов в условиях высокогорья показало, что уровень тропонина I в сыворотке крови увеличился с $0,47 \pm 0,13$ нг/мл до $0,83 \pm 0,09$ нг/мл. После введения адреналина в высокогорье у адаптированных животных наблюдалось увеличение тропонина I с $0,83 \pm 0,09$ до $2,31 \pm 0,15$ нг/мл ($p < 0,01$).

У акклиматизированных животных с моделированным кардионекрозом, получавших атенолол, по сравнению с группой кроликов с катехоламиновым некрозом миокарда в условиях высокогорья, наблюдалось уменьшение уровня тропонина I с $2,31 \pm 0,15$ до $0,81 \pm 0,02$ нг/мл ($p < 0,001$).

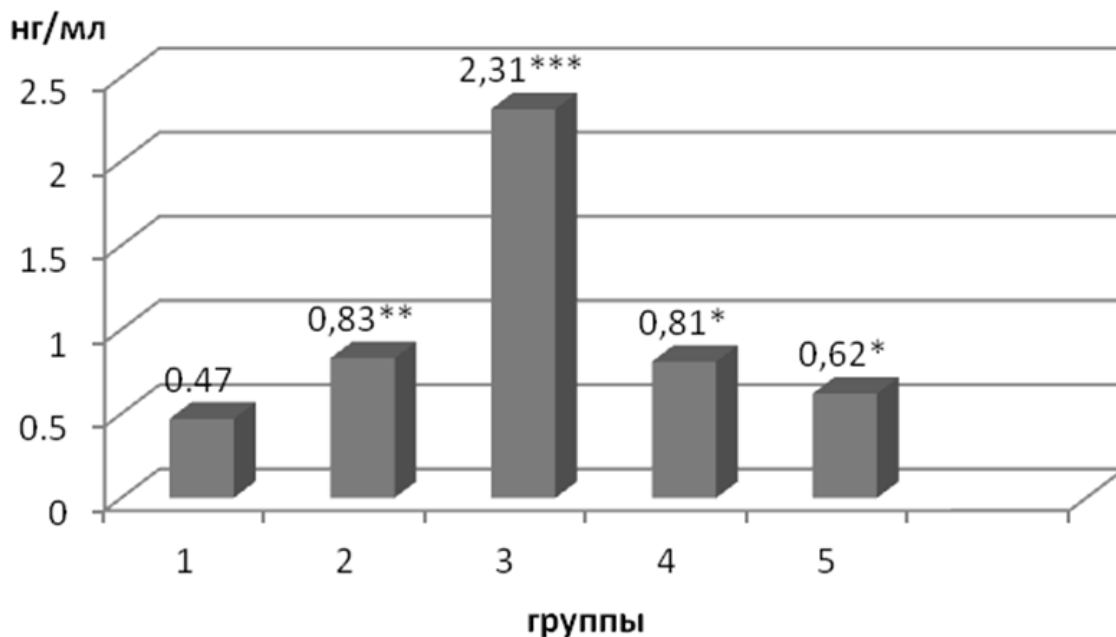


Рис. 3. Уровень тропонина I в сыворотке крови у акклиматизированных кроликов с моделированным некрозом миокарда в условиях высокогорья на фоне комбинированного применения атенолола и атенолола комбинации с КоQ₁₀

Примечание: при сравнении 2 гр. с 1 гр; 3 гр. с 2 гр; 4 гр. с 3 гр; 5 гр. с 3 гр; % гр. с 4 гр;

* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$.

Исследование тропонина I в сыворотке крови у акклиматизированных кроликов после комбинированного введения атенолола и коэнзима Q₁₀, по сравнению с группой кроликов с катехоламиновым некрозом миокарда в условиях высокогорья, показало, что его количество уменьшилось с $2,31 \pm 0,15$ нг/мл до $0,62 \pm 0,002$ нг/мл ($p < 0,001$). По сравнению с группой животных, получавших только атенолол, у животных 5 группы также отмечалось достоверное снижение уровня тропонина I с $0,81 \pm 0,02$ до $0,62 \pm 0,002$ нг/мл ($p < 0,001$).

Итак, на 30-й день пребывания животных в условиях высокогорья, вследствие возможного образования некротических участков в миокарде, как результат воздействия гипоксии и других факторов высокогорья, у животных содержание КФК-МВ фракции и тропонина I в сыворотке крови превышало физиологическую норму по сравнению с контрольной группой в низкогорье.

После моделирования катехоламинового некроза миокарда уровни кардиоспецифических маркеров КФК - МВ фракции, АсАТ и тропонина I достоверно повышались в связи с более массивным повреждением кардиомиоцитов под действием экзогенно вводимого адреналина и гипоксии.

Обращает на себя внимание тот факт, что у экспериментальных животных, прошедших адаптацию к высокогорью в течение 44-х дней, 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) [9]. Определение тропонина I в сыворотке крови у кроликов этой же группы показало, что количество тропонина I оставалось на высоком уровне, что свидетельствует о дальнейшем развитии кардионекроза.

Таким образом, анализ полученных данных показывает, что после введения адреналина на 30-е сутки пребывания животных в условиях высокогорья по сравнению с интактными животными в низкогорье наблюдалось повышение количества кардиоспецифических маркеров в сыворотке крови.

Выявлено, что изменения уровней аспарататаминотрансферазы между группами акклиматизированных кроликов с моделированным некрозом миокарда, получавших атенолол и атенолол в сочетании с коэнзимом Q₁₀, достоверных отличий не имели.

У группы акклиматизированных животных с моделированным некрозом миокарда, получавших атенолол в сочетании с коэнзимом Q₁₀, по сравнению с группой, получавших только атенолол, отмечалось достоверное снижение кардиоспецифического маркера - тропонина I.

Литература

1. Шаназаров А. С. Физиологические принципы повышения функциональных резервов и защитных систем организма при действии экстремальных факторов // Известия НАН КР. 1998. № 1. С. 25-32.
2. Шаназаров А. С. Оценка эффективности адаптации к длительной профессиональной деятельности в условиях высокогорного биоклиматического дискомфорта и способы ее оптимизации: Автореф. дисс. докт. мед. наук. Бишкек, 1999. 41 с.
3. Миррахимов М. М., Мейманалиев Т. С. Высокогорная кардиология. 1980. - С. 63-65.
4. Меерсон Ф. З., Шнейдер А. Б., Устинова Е. Е. Сравнительная оценка защитного эффекта адаптации к периодической гипоксии и стрессорным воздействиям при инфаркте миокарда. // Кардиология. 1990. № 9. С. 67-69.
5. Бекболотова А. К. Роль системных и метаболических компонентов адаптации в развитии и течении стрессорных состояний в горах: Дисс ... д-ра мед. наук. Бишкек, 2002. 334 с.
6. Муратов Д. К., Дергунов А. В., Лавинская Н. Н. Изменение сократительной активности желудочков и давления магистральных сосудов у животных под действием верапамила в условиях высокогорья. // Фундаментальные исследования. Москва, 2013. № 2. С. 126-128.
7. Лишневская В. Ю. Метаболическая терапия при ИБС - из прошлого в будущее [Текст] / В. Ю. Лишневская // Consilium Medicum Ukraina. 2008. № 1. С. 34-39.
8. Каленикова Е. И., Харитонова Е. В., Городецкая Е. А., Токарева О. Г., Медведев О. С. Редокс-статус и фармакокинетика коэнзима Q₁₀ в плазме крови крысы после его однократного внутривенного введения. // Биомедицинская химия. 2015. Т. 61. С. 125-131.
9. Чарная М. А., Дементьева И. И., Морозов Ю. А., Гладышева В. Г. Кардиоспецифичные биомаркеры в кардиологии и кардиохирургии. Часть 1. Общая характеристика биомаркеров. // Kardiolog serdecno-sosud hir. 2010. № 3. 26 с.