

Махмудова Ж.А.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КАТЕХОЛАМИНОВОГО НЕКРОЗАМИОКАРДА В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ АККЛИМАТИЗАЦИИ

Zh.A. Makhmudova

THE PECULIARITIES OF CATHECHOLAMINE MYOCARDIAL NECROSIS IN DIFFERENT TERMS OF ACCLIMATIZATION

УДК: 548.71.665

В данной экспериментальной работе установлено, что предварительная акклиматизация к высокогорью вызывает повышение устойчивости организма не только к кислородной недостаточности, но и к воздействию экзогенно вводимого адреналина, и обосновывает возможность использования высоко-горной акклиматизации для профилактики ишемических повреждений миокарда.

Ключевые слова: некроз миокарда, креатинфосфокиназа, аспаратаминотрансфераза, тропонин.

It was established that preliminary acclimatization to high altitude produces the increasing of body resistance to both oxygen deficiency and exogenously introduced adrenaline influence thereby proving the possibility of high altitude acclimatization use for prevention of ischemic myocardium injury.

Keys words: myocardial necrosis, creatinephosphokinase, aspartateaminotrasferase, troponine.

В связи с освоением горных районов страны, с развитием горного туризма, строительством дорог и гидроэлектростанций непрерывно происходит миграция населения на различные высоты. 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 может развиваться инфаркт миокарда [1]. В этой связи актуально изучение механизмов развития некроза сердечной мышцы в стране, в которой значительную часть территории занимают горы.

Целью настоящей работы явилось изучение сдвигов уровня кардиоспецифических маркеров в сыворотке крови и морфологических изменений миокарда у кроликов в результате комплексного воздействия катехоламинов и высокогорной гипоксии в искусственной модели некроза миокарда на 3-й и на 30-е сутки пребывания их в условиях высокогорья.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводились на кроликах массой 2,5-3 кг в условиях низкогорья (Бишкек, 760 м. над у. м.), и на 3-й и 30-е сутки пребывания животных в условиях высокогорья (п. Туя-Ашу, 3200 м над у. м.). Животные были разделены на 6 групп: 1-интактная группа в условиях низкогорья, 2 - группа кроликов после введения адреналина в условиях низкогорья, 3-я группа – интактные животные в на 3-й сутки пребывания в условиях высокогорья, 4-я группа - на 3-й сутки пребывания кроликов в условиях высокогорья с моделированным некроз миокарда, 5-группа – интактные

животные на 30-е сутки пребывания в условиях высокогорья, 6-группа-30-е сутки пребывания кроликов в условиях высокогорья с моделированным некрозом миокарда.

Катехоламиновый некроз провоцировался однократным внутривенным введением адреналина 0,025 мг/кг сы тела в условиях низкогорья и 0,015 мг/кг массы в условиях высокогорья. После моделирования катехоламинового некроза миокарда определялись следующие кардиоспецифические маркеры:

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 в сыворотке крови наборами реагентов "Аминотрансфераза АЗТ360" фирмы PLIVA-Lachema Diagnostika на фотоэлектроколориметре.

3. Количественное определение концентрации тропонина I наборами реагентов "Тропонин I-ИФА" ООО "ХЕМА" г. Москвы в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

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

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

Собственные результаты и их обсуждение. Результаты исследования, проведенные в условиях низкогорья, показали, что после введения адреналина уровень кардиоспецифических ферментов в сыворотке крови резко увеличился: аспаратаминотрансферазы с $0,07 \pm 1,25$ до $0,25 \pm 2,79$ мкмоль/л ($p < 0,001$), КФК - МВ с $195,1 \pm 50,5$ МБ до $1157,5 \pm 124,0$ МБ ($0,001$), а количество тропонина I повысилась с $0,47 \pm 0,13$ нг/мл до $3,88 \pm 0,96$ нг/мл ($p < 0,001$).

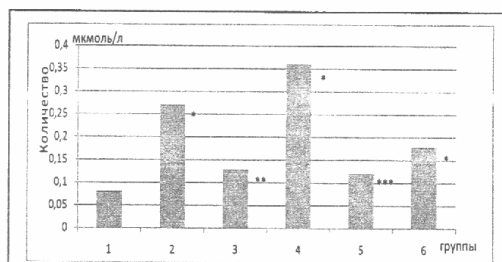


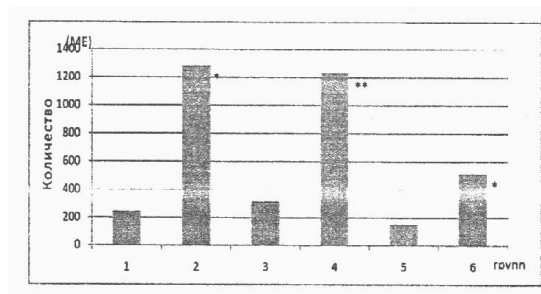
Рис. 1. Уровень АсАТ(мкмоль/л) в сыворотке крови у контрольных и подопытных кроликов при моделировании катехоламинового некроза миокарда. 1-интактная группа в условиях низкогогорья, 2 - группа кроликов после введения адреналина в условиях низкогогорья, 3-я группа - интактные животные в на 3-е сутки пребывания в условиях высокогорья, 4- I группа - на 3-е сутки пребывания кроликов в условиях высокогорья с моделированным некрозом миокарда, 5-группа - интактные животные на 30-е сутки пребывания в условиях высокогорья, 6-группа - на 30-е сутки пребывания кроликов в условиях высокогорья с моделированным некрозом миокарда.

Примечание: * P<0,001 ** P<0,01 *** P<0,05, при сравнении 2 гр с 1 гр; 3 гр. с 1гр; 4 гр. с 3 гр; 5 гр. с 1 гр; 6 гр. с 5 гр.

На 3-й день пребывания животных в условиях высокогорья уровень аспартатаминотрансферазы повысился с $0,125 \pm 0,009$ мкмоль/л ($p < 0,01$), КФК-МВ по сравнению с интактной группой низкогогорья, увеличилось с $195,1 \pm 50,5$ до $243,6 \pm 68,8$ МЕ, а количество тропонина I - с $0,47 \pm 0,13$ нг/мл до $0,97 \pm 0,05$ нг/мл ($p < 0,01$).

После введения адреналина в условиях высоко-горья наблюдалось увеличение уровня аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови кроликов с $0,125 \pm 0,009$ до $0,34 \pm 2,5$ мкмоль/л ($p < 0,05$), креатинфосфокиназы-МВ с $243,6$ до $1178 \pm 52,1$ МЕ ($P < 0,001$). Отмечалось повышение тропонина I в 10 раз до $4,2 \pm 0,7$ нг/мл ($p < 0,001$) [3].

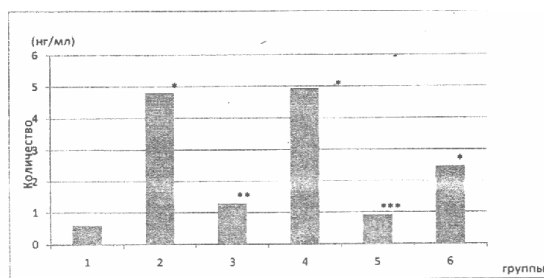
Рис. 2. Количество КФК-МВ (МЕ) в сыворотке крови у контрольных и подопытных кроликов при моделировании катехоламинового кардионекроза



Примечание: * P<0,001 ** P<0,01

Обследование кроликов на 30-е сутки пребывания в условиях высокогорья показало, что по сравнению с интактными животными в условиях низкогогорья отмечалось увеличение уровня АсАТ с $0,07 \pm 1,25$ до $0,11 \pm 0,01$ мкмоль/л, ($p < 0,001$). Количество КФК-МВ по сравнению с интактной группой низкогогорья и с интактной группой на 3-е сутки пребывания в горах снизилось с $195,16 \pm 50$ до $134,6 \pm 17,3$ МЕ и с $243,6 \pm 68,8$ до $134,6 \pm 17,3$ МЕ, соответственно ($p < 0,001$). Количество тропонина I по сравнению с интактными животными в условиях низкогогорья увеличилось (с $0,47 \pm 0,13$ до $0,83 \pm 0,09$ нг/мл), а по сравнению с интактными животными на 3-й день пребывания в условиях низкогогорья снизилось ($0,97 \pm 0,05$ до $0,83 \pm 0,09$ нг/мл).

Рис. 3. Количество тропонина I (нг/мл) в сыворотке крови у контрольных и подопытных кроликов при моделировании катехоламинового некроза миокарда



Примечание: * P<0,001 ** P<0,01 *** P<0,05.

У животных на 30-сутки пребывания в горах после введения адреналина уровень АсАТ по сравнению с неакклиматизированными животными, получавшими адреналин, понизился с $0,34 \pm 0,02$ до $0,17 \pm 0,01$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Отмечалось повышение КФК-МВ после моделирования инфаркта миокарда у животных по сравнению с интактной группой (5 группа) с $134,6 \pm 17,3$ до $475,8 \pm 37,0$ МЕ ($p < 0,001$) и снижения количества МВ - фракции креатинфосфокиназы в три раза по сравнению с животными, которые находились 3 суток в условиях высокогорья и получавшие адреналин (с $1178 \pm 52,1$ до $475,8 \pm 37,0$ МЕ), ($p < 0,001$). После введения адреналина количество тропонина I увеличилось с $0,8310,09$ до $2,31 \pm 0,15$ нг/мл ($p < 0,001$) и по сравнению с животными, которые находились 3 суток в условиях высокогорья (с $0,9710,05$ до $2,31 \pm 0,15$ нг/мл ($p < 0,001$)). Отмечалось снижение количества тропонина I по сравнению с неакклиматизированными животными, получавшими адреналин (с $4,21 \pm 0,72$ до $2,31 \pm 0,15$ нг/мл ($p < 0,05$)).

Морфология миокарда.

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

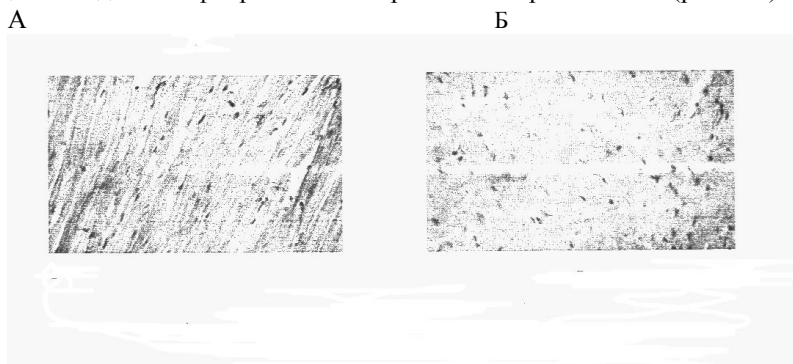


Рис.4. Миокард кроликов в условиях низкогогорья:
А - миокард интактных кроликов. Б - миокард после введения адреналина
Окраска гематоксилин-эозином. X 480.

После введения адреналина отмечались, что среди кардиомиоцитов видны очаговые некробиотические изменения. В большинстве кардиомиоцитов наблюдались лизис миофибрилл и отсутствие ядер (рис. 4-Б).

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.5 -А).

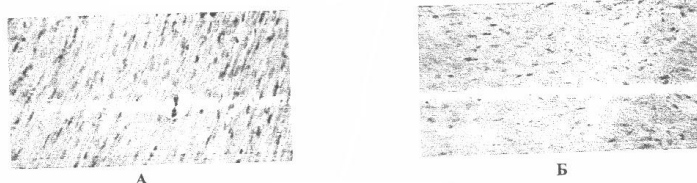


Рис.5. Миокард кролика на 3 сутки акклиматизации:
А- миокард интактных кроликов, Б - после введения адреналина.
Окраска гематоксилин эозином. X 480

В миокарде кроликов после введения адреналина на 3-й 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, локализуемой 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. 5-Б).

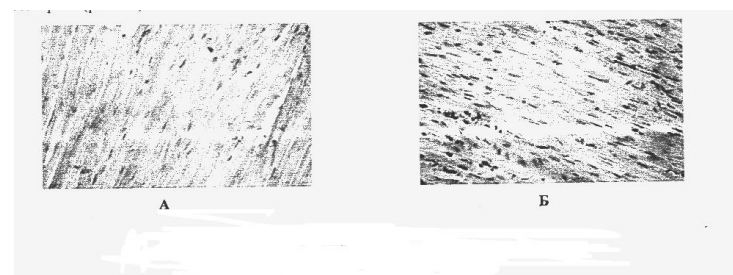


Рис.6. А-миокард кролика на 30 сутки акклиматизации.
Б- миокард кролика после введения адреналина на 3-сутки акклиматизации.
Окраска гематоксилин-эозином. X 480

Исследование миокарда кроликов на 30-е сутки пребывания в условиях высокогорья показало, что в сердечной мышце очаги некроза отсутствуют.

Ядра кардиомиоцитов отчетливо выражены, миофибриллы имеют поперечную исчерченность (рис.6-А).

Внутримышечное введение адреналина кроликам на 30-е сутки пребывания в условиях высокогорья показало, что выраженные очаги некроза отсутствуют. В отдельных кардиомиоцитах имелись явления микронекроза (сморщивания ядра и лизис миофибрилл) (рис.6-Б).

На 3-й день пребывания животных в условиях высокогорья в результате возможного образования некротических участков у некоторых животных содержание КФК-МВ и тропонина I в сыворотке крови превышает физиологическую норму по сравнению с контрольной группой. После моделирования катехоламинового некроза миокарда уро-

вень кардиоспецифических маркеров креатинфосфокиназы-МВ фракции, АсАТ и тропонина I достоверно повышается в связи с усилением повреждения кардиомиоцитов под действием экзогенно вводимого адреналина и гипоксии.

По литературным данным известно, что в начальный период адаптации к высокогорной гипоксии активация симпатoadrenalовой системы сопровождается увеличением секреции катехоламинов в кардиомиоцитах, которые в свою очередь, оказывают действие на аденилатциклазную систему и цАМФ-зависимые протеинкиназы. Действие протеинкиназ направлено на увеличение вхождения кальция в кардиомиоциты, избыток которого приводит к разобщению окисления с фосфорилированием в митохондриях и снижению АТФ и креатинфосфата в хзокардиальных клетках. Одновременно вызванный адренэргическим воздействием избыток Ca^{2+} в клетке приводит к контрактурным сокра-

щениям миофибрилл, которые носят очаговый характер [2]. В итоге возникает мелкоочаговые некрозы миокарда, являющиеся следствием чрезмерного адренэргического воздействия катехоламинов на сердце.

На 30-е сутки пребывания животных в условиях высокогорья количество кардиоспецифических маркеров КФК-МВ и тропонина I по сравнению с интактными животными на 3-й день пребывания в условиях низкогогорья достоверно снизилось. У животных, которые получили внутривенно адреналин по сравнению с неадаптированными интактными животными уровень АсАТ понизился, наблюдалось снижение количества МВ-фракции креатинфосфокиназы три раза по сравнению с животными, которые находились 3 суток в условиях высокогорья и получившие адреналин. Отмечалось снижение количества тропонина I по сравнению с неадаптированными животными, получившими адреналин.

Морфологические исследования животных при длительном пребывании в высокогорье показали отсутствие выраженных очагов некроза, что свидетельствует о повышении устойчивости миокарда к токсическим дозам адреналина при длительном воздействии высокогорной гипоксии.

Снижение количества кардиоспецифических ферментов в сыворотке крови у животных на 30-е сутки пребывания в условиях высокогорья по сравнению с животными на 3-й сутки пребывания в горах свидетельствует о том, что горная акклиматизация благоприятно влияет на миокард и повышает устойчивость к гипоксии. Как в свое время отмечали Ф.З. Меерсон [2], М.М. Миррахимов, Т.С. Мейманалиев [1], в процессе адаптации людей и животных к высотной гипоксии снижается активность симпатно-адреналовой системы, уменьшается концентрация катехоламинов в крови, также уменьшается кислородорасточающее действие

адреналина и вызывающий им пресорный эффект, что повышает резистентность сердечной мышцы к чрезвычайным раздражителям. В тканях миокарда возрастает, количество митохондрий. Увеличивается активность митохондриальных окислительных ферментов, которые создают предпосылки для улучшения утилизации кислорода клеткой.

Таким образом, было установлено, что предварительная акклиматизация вызывает повышение резистентности организма, возрастает устойчивость миокарда не только к кислородной недостаточности, но и к воздействию экзогенного адреналина. Из вышеизложенного следует, что полученные нами результаты как и литературные данные [1,4,5,] подтверждают, что адаптация к условиям гипоксии положительно влияет на миокард и уменьшает его подверженность ишемическим некрозам, вызванным условиями гипоксии и токсическим действием экзогенно вводимого адреналина, и обосновывают возможность использования высокогорной адаптации для профилактики ишемических повреждений миокарда.

Литература:

1. Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С. Высокогорная кардиология. -1980. С. 63-65
2. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию. - М. Медицина. -1980. С.213.
3. Махмудова Ж.А., Алдашев А.А., Зурдинов А.З. Особенности изменения уровней кардиоспецифических маркеров в сыворотке крови кроликов. Науки и новые технологии. -Бишкек.-2011.-№ 2. - С. 111-114.
4. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М.Наука.-1981 .С.235-237
5. Малышев И.Ю. Адаптация организма к стрессорным воздействиям повышает резистентность сердца. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1989. -№ 4. -С.411 – 413

Рецензент: д.м.н., профессор Кононец И.Е.