

Махмудова Ж.А.

ТЕЧЕНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВОГО НЕКРОЗА МИОКАРДА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ АТЕНОЛОЛА В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Zh.A. Makhmudova

EXPERIMENTAL MYOCARDIAL NECROSIS AT ATENOLOL USE IN HIGH ALTITUDE CONDITIONS

УДК:616/789.23.012

В данной работе установлено, что у животных с катехоламиновым кардионекрозом при кратковременном пребывании в условиях высокогорья после лечения атенололом отмечалось достоверное снижение уровней внутриклеточных ферментов в сыворотке крови, увеличение количества кардиомиоцитов с восстановленными структурами. Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии атенолола на течение и прогноз некроза миокарда у подопытных животных.

Ключевые слова: катехоламины, кардионекроз, атенолол, высокогорья, маркерные ферменты.

It was established that in animals with catecholamine cardioneclerosis in short term high altitude conditions the treatment by atenolol produced decrease level of intracellular enzymes in serum ad increase of cardiomyocytes number with recovered structure. These changes satisfy beneficial influence of atenolol on cure and prognosis in animals with modeling of myocardial necrosis

Key words: catecholamine, cardioneclerosis, atenolol, high altitude, marker enzymes.

В последние годы возобновлялось активное перемещение промышленного потенциала (горно - геологическая промышленность, строительство гидроэлектростанций, дорог и т. д.) в ранее неосвоенные высокогорные регионы Кыргызстана. Связанная с этим процессом миграция во вновь осваиваемые горные территории, характеризующиеся влиянием экстремальных климатических факторов на организм человека, делает проблему охраны здоровья прибывающего контингента одной из основных задач научной и практической медицины республики.

Как известно, в мировом масштабе заболеваемость и смертность от сердечно - сосудистых заболеваний продолжает занимать ведущее место среди наиболее распространенных неинфекционных заболеваний, что характерно и для Кыргызстана. В структуре заболеваемости большая доля принадлежит коронарной болезни сердца (КБС). Многие авторы отмечают, что инфаркт миокарда (ИМ) - одна из самых частых и грозных форм КБС [1,2]. Нередко инфаркт миокарда развивается в условиях высокогорья. Сам факт перемещения здоровых людей и животных на разные высоты является сильнейшим стрессовым раздражителем. При чрезмерной силе и длительности действия экстремальных факторов высокогорья неадекватная адаптивная

реакция организма превращается в одну из причин повреждений миокарда [3, 4, 5, 6].

Известно, что в зоне ишемии миокарда снижается концентрация донора энергии АТФ, следствием которого является нарушение АТФ-зависимых механизмов, ответственных за депонирование ионов кальция из кардиомиоцитов. Дефицит АТФ и избыток ионов кальция в сочетании с увеличением содержания в миокарде катехоламинов стимулируют активацию перекисного окисления липидов, которая далее вызывает повреждение мембранных структур кардиомиоцитов. В связи с этим содержание ионов кальция в клетке резко возрастает, что приводит к контрактуре миофибрилл и разрушению мембран саркоплазматического ретикулума и митохондрий. Возникновение структурных изменений сарколеммы, вследствие которых нарушена способность клеточной мембраны регулировать ионные потоки, делает ишемическое повреждение кардиомиоцитов необратимым. В итоге возникает мелкоочаговые некрозы миокарда, являющиеся следствием сочетания адренергического воздействия катехоламинов и гипоксии на сердце, требующие своевременной коррекции.

К настоящему моменту накоплена достаточная доказательная база по эффективности применения β -адреноблокаторов при инфаркте миокарда. Так, по данным клинических наблюдений у 20000 больных применение β -адреноблокаторов при ИМ способствует снижению смертности на 20%, частоты внезапной смерти - на 35%, повторного ИМ - на 25% [7].

При выборе препаратов данного ряда зачастую предпочтение отдается селективным β -адреноблокатором, не обладающим внутренней симпатомиметической активностью. Именно эти препараты, сохраняя все положительные свойства β -адреноблокаторов, существенно реже вызывают побочные реакции сосудов, бронхов, почек, поджелудочной железы и имеют меньший спектр противопоказаний. Блокируя в невысоких дозах β_1 -адренорецепторы сердца, они уменьшают стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, снижают внутриклеточный ток Ca^{2+} , урежают частоту сердечных сокращений, угнетают проводимость и возбудимость, а также снижают сократительную способность миокарда [8]. Одним из

широко используемых в медицинской практике р-адреноблокаторов является атенолол.

Атенолол - кардиоселективный р-адреноблокатор, ослабляет основные эффекты симпатико-адреналовой системы или полностью устраняет их. 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.

Исходя из вышеизложенного, **целью нашей работы явилось** изучение влияния атенолола на катехоламиновый некроз миокарда кроликов при кратковременном пребывании животных в условиях высокогорья.

Материалы и методы исследования. Животные. Эксперименты проводились на 45 кроликах массой 2,5-3 кг на 3-й 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 на 3-й сутки пребывания в условиях высокогорья, 3-я группа - кролики в условиях высокогорья с моделированным некрозом миокарда, 4 группа - животные с моделированным катехоламиновым кардионекрозом, получавшие перорально атенолол, 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. Атенолол вводился перорально в дозе 20 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 14 дней после введения адреналина через 2 часа.

После моделирования катехоламинового некроза определялись кардиоспецифические маркеры - креатинфосфокиназа -* МВ фракция в сыворотке крови «Диагностическими наборами для определения КФК-МВ» на автоанализаторе «SYNCHRON - CX 4» фирмы «BECKMAN COULTER» через 6 часов после введения адреналина, аспаратамино-трансферазы в сыворотке крови наборами реагентов «Аминотрансфераза AST 360» фирмы PLI-VA-Lachema Diagnostika» на фотоэлектроколори-

метре и тропонин I наборами реагентов «Тропонин I -ИФА»000 «ХЕМА» г. Москвы в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Аспаратамино-трансфераза и тропонин I определялись через 20 часов после введения адреналина.

После перорального введения атенолола животным в сыворотке крови нами определялись только аспаратамино-трансфераза и тропонин I. Поскольку КФК-МВ относится к «ранним» маркерам, и при ИМ диагностически значимо повышается в первые часы заболевания, определять ее после 2-х недельного лечения было бы нецелесообразно.

Исследование миокарда. Для того, чтобы исследовать морфологию миокарда у интактных кроликов 2 - группы был взят материал на 3-й сутки пребывания в условиях высокогорья, у животных 3- группы через 48 часов после введения адреналина (на 5-сутки), у подопытных кроликов получивших атенолол (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 (рН=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 [9].

Собственные результаты и их обсуждение.

МВ - КФК (сердечная форма креатинфосфокиназы - КФК.

Результаты исследования, проведенные в условиях низкогогорья, показали (рис.1), 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 ($P < 0,001$).

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, а после введения экзогенного адреналина количество его повысилось еще больше с $243,6 \pm 68,8$ до $1178 \pm 52,1$ МЕ ($P < 0,001$) [10].

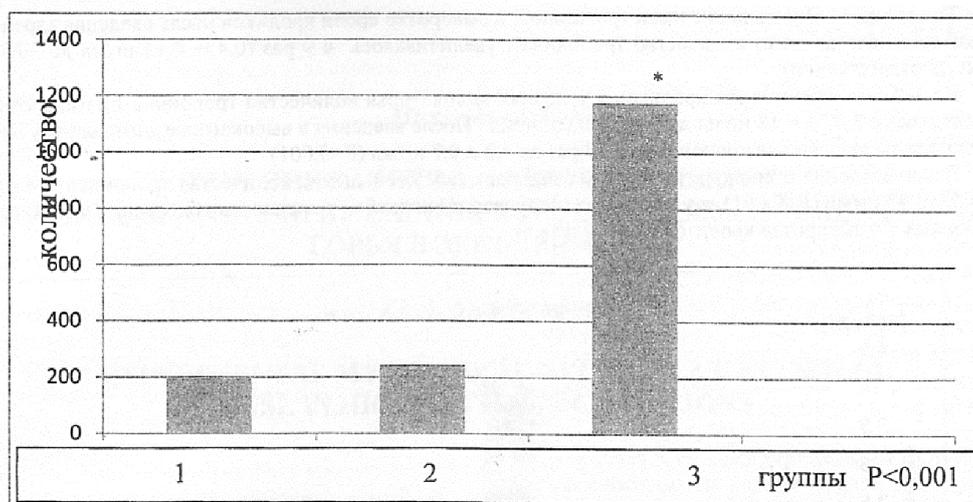


Рис. 1. Количество КФК-МВ (МЕ) в сыворотке крови у контрольных и подопытных кроликов при моделировании катехоламинового кардионекроза

1-интактная группа в условиях низкогогорья, 2 - группа - интактные животные в на 3-й сутки пребывания в условиях высокогорья, 3-я группа - кролики в условиях высокогорья с моделированным некрозом миокарда.

Примечание: * $p < 0.001$ при сравнении 2гр. с 1 гр ; 3 гр. с 2 гр;

Аспаратаминотрансфераза (АсАТ). Как видно из рисунка 2, уровень аспаратаминотрансферазы в условиях низкогогорья после введения адреналина повысился с $0,07 \pm 1,25$ до $0,12 \pm 0.009$ мкмоль/л ($P < 0,001$), что выходит за пределы физиологической нормы.

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

($P < 0,001$). После введения адреналина наблюдалось достоверное увеличение уровня аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови кроликов с $0,12 \pm 0.009$ до $0,34 \pm 2,5$ мкмоль/л ($P < 0,001$).

У животных, получавших атенолол, по сравнению с группой с моделированным некрозом миокарда, отмечалось достоверное снижение уровня аспаратаминотрансферазы с $0,34 \pm 0.02$ до $0,10 \pm 0.007$ мкмоль/л

($P < 0,001$). Обследование кроликов, получавших плацебо, также показало уменьшение АсАТ с $0,34 \pm 0.02$ до $0.14 \pm 0,007$ мкмоль/л, что соответствует верхнему пределу физиологической нормы.

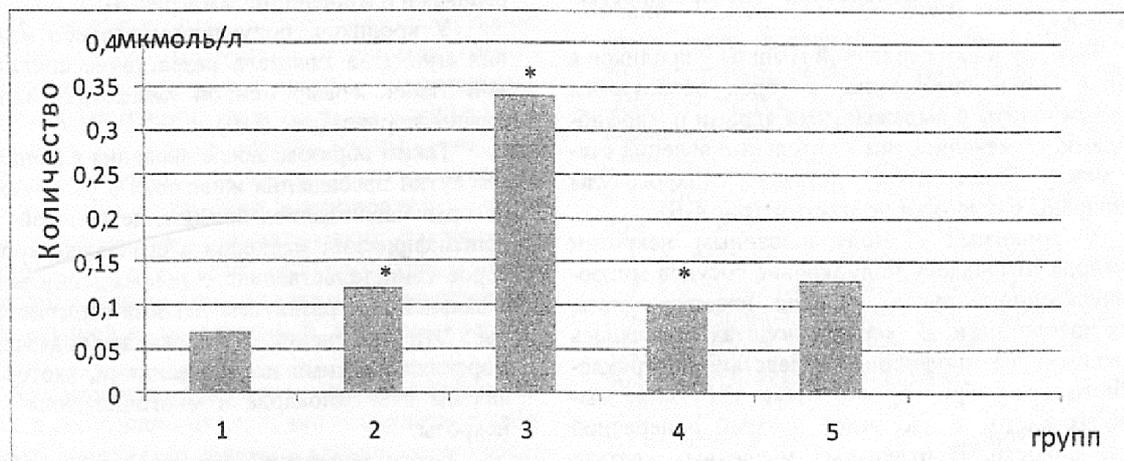


Рис. 2. Уровень АсАТ (мкмоль/л) в сыворотке крови у контрольных и подопытных кроликов при моделировании катехоламинового некроза миокарда.

1-интактная группа в условиях низкогогорья, 2 - группа - интактные животные на 3-й сутки пребывания в условиях высокогорья, 3-я группа - кролики в условиях высокогорья с моделированным некрозом миокарда, 4 группа - животные с моделированным катехоламиновым кардионекрозом, получавшие перорально атенолол, 5 группа - животные с моделированным катехоламиновым кардионекрозом, получавшие плацебо.

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

Тропонин I. Определение нами тропонина I в сыворотке крови кроликов после введения адреналина в низкогорье показало, что количество тропонина I увеличивалось в 9 раз (0.47 ± 0.13 нг/мл до 3.88 ± 0.96 нг/мл, соответственно).

На 3-й день пребывания кроликов в условиях высокогорья количество тропонина I в сыворотке крови увеличилось с 0.47 ± 0.13 нг/мл до 0.97 ± 0.05 нг/мл. После введения в высокогорье адреналина у животных наблюдалось увеличение тропонина I в 10 раз до 4.2 ± 0.7 нг/мл ($P < 0.001$).

После введения атенолола у животных наблюдалось уменьшение количества тропонина I с 4.21 ± 0.72 до 0.52 ± 0.07 нг/мл ($P < 0.001$), а у животных, получавших плацебо, отмечалось сохранения высокого уровня тропонина I в сыворотке крови (3.36 ± 0.16 нг/мл).

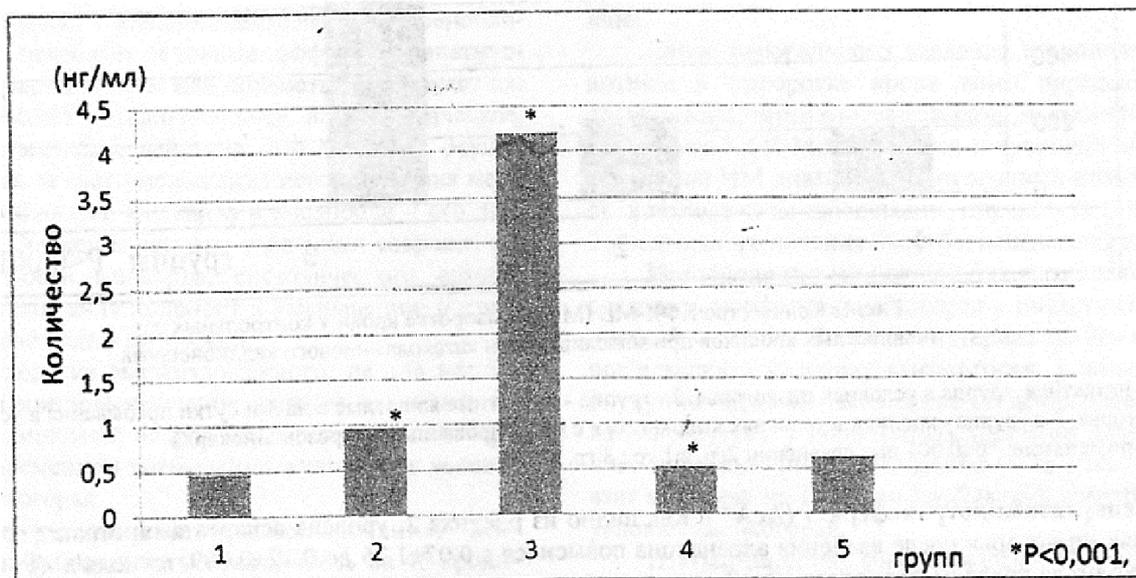


Рис. 3. Количества тропонина I (нг/мл) в сыворотке крови у контрольных и подопытных кроликов при моделировании катехоламинового некроза миокарда. Примечание: * $p < 0.001$ при сравнении 2 гр. с 1 гр; 3 гр. с 2 гр; 4 гр. с 3 гр; 5 гр. с 3 гр.

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).

У животных с моделированным некрозом миокарда 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 были деформированы, лизированы, становились пикнотичными. плохо окрашивались, выявлялись множественные микронекрозы (рис. 4-В).

Исследование миокарда у животных после получения атенолола показало, что среди продольно расположенных кардиомиоцитов имеются кардиомиоциты с некробиотическими изменениями, вокруг которых лимфогистиоцитарные элементы. Отмечалось увеличение количества кардиомиоцитов, содержащих ядро с хорошо выраженными ядрышками и миофибриллами (рис. 4-Г).

У кроликов, получавших плацебо микроскопия миокарда показала разрастание соединительной ткани и выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией (рис. 4-Д).

Таким образом, после введения адреналина на 3-й 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, в которых выявлены отек миокарда и многочисленные микронекрозы.

После лечения атенололом у животных с моделированным некрозом миокарда при кратковременном пребывании в условиях высокогорья отмечалось достоверное снижение уровней внутриклеточных ферментов в

сыворотке крови. Морфологические исследования миокарда показали увеличение количества кардиомиоцитов с восстановленными структурами.

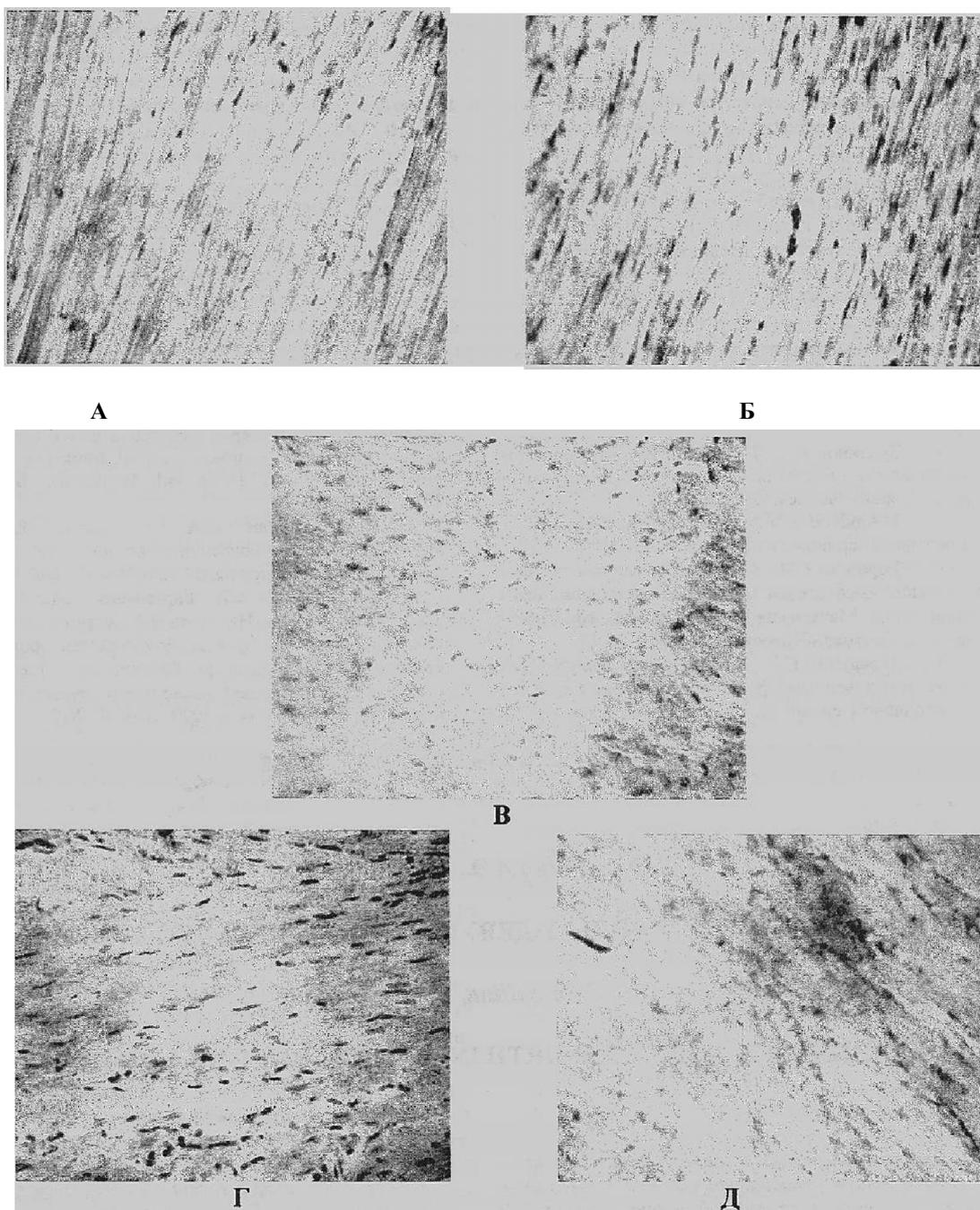


Рис. 4. А - миокард intactных кроликов в условиях низкогогорья Б - миокард intactных кроликов в условиях высокогорья, В - миокард кроликов после введения адреналина. Г-миокард кроликов после лечения атенололом. Д- миокард кроликов, получавших плацебо Окраска гематоксилин-эозином. X 480.

Полученные нами результаты совпадают с литературными данными, указывающими на то, что применение β_1 -адреноблокаторов при остром инфаркте миокарда способствует уменьшению зоны некроза, что приводит к улучшению прогноза выживаемости больных и снижению числа повторных ИМ [11,12,13].

Выводы: Атенолол оказывает благоприятное влияние на течение и прогноз исхода катехоламинового инфаркта миокарда у подопытных животных с моделированным некрозом миокарда, способствует умень-

шению степени некротических повреждений и препятствует развитию осложнений инфаркта миокарда в условиях высокогорья.

Литература:

1. Волкова Э. Г., Малыхина О. П., Левашов С. Ю. Повторные инфаркты миокарда: особенности изменения содержания биомаркеров и ремоделирования миокарда. Кардиология, - 2007, - №7. - С. 26-27.
2. 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.
3. 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. Зурдинов А.З. Фармакологическая коррекция функционального состояния военнослужащих в условиях высокогорья,- Бишкек. -2001.-С.3.
6. Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С. Высокогорная кардиология. -1980. - С. 63-65
7. Горохова Г.И., Захаров Г.А. Мищенко Г.О. и др. Влияние высокогорья на течение катехоламинового кардионекроза. Материалы II съезда физиологов Сибири и Дальнего Востока,- Новосибирск.-1995. -С. 105.
8. Терещенко С.Н., Косицина И.В., Голубев А.В. Терапия внутривенными р-адреноблокаторами при остром коронарном синдроме. Кардиология. -2009. -№ 3. - С.73
9. Рецензент: д.м.н., п
10. Гиляревский С.Р. Практические подходы к выбору Р-адреноблокатора для лечения сердечно-сосудистых заболеваний: новые данные, основанные на доказательствах. Кардиология.-2006. -№11.-С.79-81.
11. Автандилов Г.Г. Введение в количественно-ную патологическую морфологию. - М. Медицина. - 1980. -С. 213.
12. Ю.Махмудова Ж. А., Алдашев А. А., Зурдинов А.З. Особенности изменения уровней кардиоспецифических маркеров в сыворотке крови кроликов при моделировании катехоламинового некроза миокарда в условиях высокогорья. Известия Национальной академии наук Кыргызской Республики. - Бишкек. - 2010. -№> 4. - С. 84-88
13. Фаравана М., Исаева А., Омуркулов У., Бекташ уулу У.Махмудова Ж.А. Изменения уровней кардиоспецифических маркеров в разные периоды акклиматизации при катехоламиновом некрозе миокарда в эксперименте. Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. - Бишкек, - 2011.-№3-С. 50-54.
14. Затешикова Д. А., Данковцева Е.Н. β_1 адреноблокаторы в современной кардиологии: метопролол-асукцинат. Кардиология.-2007.-Том 47. -№8. -С.88
15. Тепляков А.Т., Гаргеева А.А., Калюжин Т.А., Степачева Т.А., Николаев В.А. Антиишемические и гемодинамические эффекты, безопасность пролонгированного β_1 -адреноблокатора бисопролола у больных со стабильной стенокардией после перенесенного инфаркта миокарда. Кардиология. - 2000.- Том 40.-№ 2.-С.17.

Рецензент: профессор Кононец И.Е.