

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
им. И.К. Ахунбаева**

На правах рукописи  
**УДК 61.127-005.8: 612.015.1: 615.711**

**МАХМУДОВА ЖЫЛДЫЗ АКМАТОВНА**

**КАРДИОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТЫ – КАК МАРКЕРЫ  
ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ КАРДИОНЕКРОЗА В  
УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ И НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
ЕГО ФАРМАКОТЕРАПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

**03.01.04 – биохимия  
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
доктора биологических наук**

**Бишкек – 2016**

**Работа выполнена в Кыргызской государственной медицинской академии  
им. И.К. Ахунбаева**

**Научные консультанты:** академик НАН КР., д.б.н., профессор  
Алдашев Алмаз Абдулхаевич

член-корр. НАН КР., д.м.н., профессор  
Зурдинов Аширали Зурдинович

**Официальные оппоненты:** доктор биологических наук  
Умралина Анара Рустамовна

доктор биологических наук, профессор  
Жумашев Жайгали Жумашевич

доктор биологических наук  
Джафарова Рена Энвер кызы

**Ведущая (оппонирующая) организация:** Таджикский государственный медицинский университет им. Абу Али ибни Сино (734003. Таджикистан, Душанбе, пр. Рудаки 13).

Защита диссертации состоится 29 ноября 2016 года в 14.00 на заседании диссертационного совета Д.03.16.524 при Институте биотехнологии НАН КР и НИИ молекулярной биологии и медицины Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова МЗ КР по адресу: Институт биотехнологии НАН КР, 720071, г. Бишкек, проспект Чуй, 265. (<http://www.nas.aknet.kg>).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института биотехнологии НАН КР и НИИ молекулярной биологии и медицины Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова МЗ КР по адресу: НАН КР, 720071, г. Бишкек, проспект Чуй, 265.

Автореферат разослан 28 ноября 2016г.

**Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
Д.03.16.524, к.с/х..н.**

**А. Бердибаева**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы диссертации.** В последние годы возобновилось активное перемещение промышленного потенциала в ранее неосвоенные высокогорные регионы Кыргызстана. Патологическое влияние экстремальных геоклиматических факторов на организм человека делает проблему охраны здоровья прибывающего контингента в горы одной из основных задач научной и практической медицины республики.

Как известно, в мировом масштабе заболеваемость и смертность от сердечно - сосудистых заболеваний (ССЗ) продолжает занимать ведущее место среди неинфекционных заболеваний, что характерно и для Кыргызстана. Особенно следует отметить неуклонный рост смертности среди населения Кыргызстана от коронарной болезни сердца и его грозного осложнения – острого инфаркта миокарда (ОИМ). Нередко ОИМ развивается и в условиях высокогорья, где возникают условия для появления синдрома перенапряжения миокарда, в основе которого лежит чрезмерно повышенная нагрузка на сердце при увеличении кровотока через венечные сосуды [Миррахимов М.М., 1984].

Сам факт перемещения здоровых людей и животных на разные высоты является сильнейшим стрессовым раздражителем [Агаджанян Н.А. и соавт., 2001; Захаров Г.А., 2005; Зурдинов А.З. и соавт., 1991]. В высокогорье неадекватная адаптивная реакция организма превращается в одну из причин развития стрессорных повреждений миокарда, поскольку в подобных состояниях, как следует из многочисленных исследований, избыточная секреция катехоламинов, обусловленная стрессовым состоянием, может привести к развитию некроза миокарда [Агаджанян Н.А., 2006; Захаров Г.А., 2005; Михин В.П., 2010; Селье, Г., 1961], который требует своевременной профилактики и фармакотерапии.

Несмотря на большое количество исследований по проблеме влияния комплекса горно - климатических факторов на организм человека и животных, свидетельствующих в пользу кардиопротективного влияния такого мощного стресс-фактора, как высокогорье, практически отсутствуют работы, посвященные изучению течения экспериментального кардионекроза и особенностей действия фармакологических средств базисной терапии ОИМ антиишемического, антитромботического и антиоксидантного действия в условиях высокогорного климата, хотя это направление является достаточно актуальным в плане клинической эффективности лечения ИБС и инфаркта миокарда [Амосова Е.Н., 2000; Аронов Д.М., 2004].

Наряду с этим, остаются недостаточно изученными вопросы фармакологической протекции развития кардионекроза у животных. Этот факт является существенным пробелом и требует скорейшего и полноценного выяснения с целью изучения особенностей действия лекарственных средств, применяемых для базисной терапии при ИМ в условиях высокогорья. Кроме

того, в большинстве случаев невыясненными остаются вопросы выбора лекарств, а также их комбинированное применение и определение оптимального режима дозирования в условиях разных высот.

В работах отечественных исследователей было показано, что традиционные в обычных условиях дозировки лекарств при лечении отдельных нозологических форм оказались неприемлемыми в горных условиях, т.к. на высоте возможны изменения фармакодинамики и фармакокинетики отдельных групп лекарств, которые требуют коррекции их дозировок как в сторону увеличения, так и уменьшения, для достижения положительного лечебного эффекта [Зурдинов А.З., 1974; Нанаева М.Т., 1975; Миррахимов М.М., 1984; Жумагулова Ж.О., 2002].

Надо отметить, что относительно изучения функции миокарда и его нарушений несколько затруднен выбор экспериментальной модели кардионекроза. Катехоламиновая модель кардионекроза, основанная на кардиотоксическом эффекте экзогенно вводимого адреналина, была использована во многих лабораториях, однако эксперименты подобного рода разрабатывались в основном на лабораторных крысах и собаках [Boldessarins R.J., 1975]. В доступной нам литературе мы не нашли работ выполненных в условиях высокогорья, где исследовались некротические изменения при адреналиновом поражении миокарда на кроликах.

Таким образом, исследования проблем адаптации и дизадаптации организма к экстремальным климатогеографическим факторам высокогорья и их фармакологической протекции продолжают оставаться одной из актуальных проблем медицины, в особенности для нашей страны, что и явилось основанием для выполнения данного исследования.

**Связь темы диссертации с крупными научными программами, основными научно-исследовательскими работами, проводимыми научными учреждениями.** Работа выполнена в рамках НИР «Научное обоснование оптимизации фармакотерапии социально-значимых заболеваний в Кыргызской Республике» - № Госрегистрации 0006965.

**Цель исследования:** изучение особенностей течения и экспериментальное обоснование медикаментозных методов лечения и профилактики катехоламинового кардионекроза в условиях низко- и высокогорья.

### **Задачи исследования**

1. Разработать экспериментальную модель кардионекроза у кроликов для проведения исследований в условиях модельной патологии.
2. Изучить уровни кардиоспецифических ферментов аспартатамино-трансферазы (АсАТ), креатинфосфокиназы (КФК-МВ) и белка – тропонина

- I(TrI) как маркеров, характеризующих степень повреждения кардиомиоцитов кроликов при моделировании некроза миокарда в условиях низко- и высокогорья.
3. Изучить состояние системы гемостаза у кроликов при моделировании катехоламинового некроза миокарда.
  4. Изучить изменения функции сердечно-сосудистой системы и картину морфологических изменений миокарда при катехоламиновом некрозе миокарда в условиях низко- и высокогорья.
  5. Изучить влияние атенолола в монотерапии и в комбинации с коэнзимом Q<sub>10</sub> (КоQ<sub>10</sub>) на течение экспериментального катехоламинового некроза миокарда в условиях низко- и высокогорья и обосновать теоретические основы медикаментозных подходов его профилактики и терапии.
  6. Изучить влияние нормодипина в монотерапии и в сочетании с КоQ<sub>10</sub> на течение экспериментального катехоламинового некроза миокарда в условиях низко- и высокогорья и обосновать теоретические основы медикаментозных подходов его профилактики и терапии.
  7. Изучить течение катехоламинового некроза миокарда на фоне профилактики КоQ<sub>10</sub> в условиях разных высот.

**Научная новизна полученных результатов.** Впервые разработана модель экспериментального катехоламинового некроза миокарда у кроликов в условиях разных высот и определены уровни кардиоспецифического полипептида, входящего в состав миофибрилл кардиомиоцитов - TrI и кардиоспецифического фермента креатинфосфокиназы – МВ, которые являются маркерами разрушения клеток миокарда при кардионекрозе в условиях высокогорья.

Получены новые данные об особенностях динамики активности маркерных ферментов, характеризующих степень повреждения миокарда, а также системы гемостаза и функциональные особенности сердечно-сосудистой системы на фоне экспериментального некроза миокарда в условиях разных высот.

В результате комплексных экспериментальных исследований уточнены особенности действия ряда фармакологических средств при экспериментальном повреждении миокарда в условиях низко- и высокогорья.

**Практическая значимость полученных результатов.** Полученные результаты проведенных экспериментальных исследований могут служить основанием для уточнения медикаментозных подходов лечения патологии сердца в горах. Также теоретические положения настоящей работы обосновывают особенности течения модельной патологии и возможности использования различных групп лекарственных средств для профилактики и лечения стрессорных повреждений миокарда в условиях высокогорья.

**Внедрение результатов исследований (экономическая значимость полученных результатов).** Полученные данные используются в учебном процессе на кафедрах общей и клинической биохимии, фармакологии и клинической фармакологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева.

Полученные результаты по оценке эффективности препаратов из группы  $\beta$ -блокаторов, блокаторов кальциевых каналов  $\text{CoQ}_{10}$  при экспериментальном кардионекрозе в горах могут служить ориентиром для коррекции лечения инфаркта миокарда в клинической высокогорной медицине.

Биомодель экспериментального катехоламинового некроза миокарда кроликов используется в лаборатории Межотраслевого учебно-научного центра биомедицинских исследований (МУНЦ БМИ) КГМА при проведении экспериментов на кроликах в условиях низко- и высокогорья (рационализаторское предложение № 10/12 от 22.03.2012г.).

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Разработанная модель экспериментального кардионекроза у животных является адекватной естественному некрозу при стрессовом состоянии и приемлема в качестве модельной патологии при разработке методов лечения и профилактики.
2. Динамика уровня кардиоспецифических ферментов АсАТ, КФК и ТрI характеризует степень повреждения сердечной мышцы при моделировании некроза миокарда в условиях низкогорья и высокогорья.
3. Препараты нормодипин, атенолол, а также сочетание нормодипина с коэнзимом  $\text{Q}_{10}$  и атенолола с коэнзимом  $\text{Q}_{10}$  повышает устойчивость миокарда к повреждающему действию экзо- и эндогенного адреналина, препятствует прогрессированию некроза сердечной мышцы, нормализует функциональные показатели работы сердца и гемостаза, как в условиях низкогорья, так и высокогорья.
4. Коэнзим  $\text{Q}_{10}$  оказывает профилактическое действие в развитии экспериментального кардионекроза в условиях низкогорья и высокогорья.

**Личный вклад соискателя:** непосредственное участие автора во всех этапах выполнения диссертационной работы: разработке плана и дизайна исследования, анализе и обобщении данных научной литературы по теме исследования, сборе и обработке фактического материала, анализе, обобщении и интерпретации данных собственных исследований, написании статей и окончательном оформлении диссертационной работы.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследований доложены и обсуждены на: V Международной конференции «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция» (Москва, 2008); XVII Международной

научно-практической конференции молодых ученых и студентов (Бишкек, 2011); конференции, посвященной международному Дню науки (Бишкек, 2012; 2013); конференции, посвященной памяти академика НАН КР, профессора С.Б.Даниярова (Бишкек, 2012); Международной конференции Таджикского Государственного Медицинского Университета им. Абуали ибни Сино, посвященной 90-летию профессора С.И. Рахимова (Душанбе, 2012); конференции посвященной 75-летию Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева (Бишкек, 2014); Международном симпозиуме по горной медицине и экологии (Бишкек, 2014); Международной научно-практической конференции Южно-Казахстанской фармацевтической академии (Шымкент, 2015).

### **Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.**

Основные положения диссертации отражены в монографии и 29 научных статьях.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа включает введение, литературный обзор, главу «Материалы и методы исследования», главу с описанием результатов собственных исследований, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 305 использованных библиографических источников, из них 153 отечественных и стран ближнего зарубежья и 152 – дальнего зарубежья.

Диссертационная работа изложена на 218 страницах текста, выполненного на компьютере, шрифтом TimesNewRoman 14 через 1,5 межстрочных интервала, иллюстрирована 35 таблицами, 22 графическими рисунками, 19 микрофотографиями.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**В первой главе «Характеристика состояния сердечно - сосудистой системы при адаптации к высокогорью и разработка методов профилактики и лечения патологии сердца»** представлен обзор литературных данных по современному состоянию проблемы лечения и профилактики ССЗ, течения кардионекроза в условиях низко- и высокогорья. На основании анализа и обобщения данных научной литературы обоснована актуальность, практическая значимость и необходимость изучения особенностей течения и экспериментального обоснования медикаментозных методов лечения и профилактики катехоламинового кардионекроза в условиях низко- и высокогорья.

**Глава 2. «Материалы и методы исследования».** Работа выполнялась на кафедре фундаментальных дисциплин (г. Бишкек, 760 м. над ур. м.) и на научной высокогорной базе на перевале Туя - Ашу Межотраслевого Учебно-Научного Центра биомедицинских исследований Кыргызской государственной

медицинской академии им. И.К. Ахунбаева (3200 м. над ур. м.) на 3-и и 30-е сутки после подъема экспериментальных животных в высокогорье. *Объект исследования:* 550 кроликов породы «шиншилла» обоего пола массой 2,5-3 кг. *Предмет исследования* - течение катехоламинового некроза миокарда на фоне профилактического применения коэнзим Q<sub>10</sub> (Ко<sub>10</sub>) в условиях разных высот. Влияние атенолола и нормодипина в монотерапии и в сочетании с КоQ<sub>10</sub> на течение экспериментального катехоламинового некроза миокарда в условиях низко- и высокогорья с целью обоснования медикаментозных подходов его профилактики и терапии. Программа проведенных исследований состояла из 7 этапов. Для достижения поставленной цели на каждом этапе работы были проведены исследования, которые зависели от поставленной задачи.

**Таблица 1. – Этапы, объем и дизайн проведенных исследований**

<b>Этапы исследования в зависимости от поставленной задачи</b>	<b>Объект исследования, численность экспериментальных животных</b>	<b>Дизайн исследования</b>
<b>Задача 1.</b> Разработать экспериментальную модель кардионекроза для проведения исследования.	Кролики породы «шиншилла», n = 36	Проспективное, экспериментальное, сравнительное исследование в параллельных группах.
<b>Задача 2.</b> Определить уровень кардио-специфических ферментов АсАТ, креатинфосфокиназы (МВ-изоформа) и белка - тропонина (TrI) как маркеров, характеризующих степень повреждения кардиомиоцитов кроликов при моделировании некроза миокарда в условиях низко- и высокогорья.	Кролики породы «шиншилла», n = 54	Проспективное, экспериментальное, сравнительное исследование в параллельных группах.
<b>Задача 3.</b> Изучить состояние системы гемостаза, функции сердечно-сосудистой системы и картину морфологических изменений миокарда у кроликов при катехоламиновом некрозе миокарда в условиях низко- и высокогорья.	Кролики породы «шиншилла», n = 72	Проспективное, экспериментальное, сравнительное исследование в параллельных группах.
<b>Задача 4.</b> Изучить влияние атенолола в монотерапии и в комбинации с коэнзимом Q <sub>10</sub> на течение экспериментального катехоламинового некроза миокарда в условиях низко- и высокогорья и обосновать теоретические основы медикаментозных подходов его профилактики и терапии.	Кролики породы «шиншилла», n = 126	Проспективное, экспериментальное, сравнительное, плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах.



<b>Задача 5.</b> Изучить влияние нормодипина в монотерапии и в сочетании с коэнзимом Q <sub>10</sub> на течение экспериментального катехоламинового некроза миокарда в условиях низко- и высокогорья и обосновать теоретические основы медикаментозных подходов его профилактики и терапии.	Кролики породы «шиншилла», n =190	Проспективное, экспериментальное, сравнительное, плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах.
<b>Задача 6.</b> Изучить течение катехоламинового некроза миокарда на фоне профилактики коэнзимом Q <sub>10</sub> в условиях разных высот.	Кролики породы «шиншилла», n =72	Проспективное, экспериментальное, сравнительное исследование в параллельных группах.

**Методы исследования:** биохимические, патофизиологические, фармакологические, гистологические и морфологические методы исследований.

До и после введения адреналина и применения отобранных препаратов из группы  $\beta$  - блокаторов, блокаторов кальциевых каналов и КоQ<sub>10</sub> были изучены показатели гемостаза по общепринятой методике Иванова Е.П. [1983], уровни кардиоспецифических маркеров - аспартатаминотрансферазы, креатинкиназы - МВ и тропонина I, зарегистрированы показатели ЭКГ на электрокардиографе ЭК1Т во II стандартном отведении со скоростью протяжки ленты 50 мм/сек.

*Метод морфологического исследования миокарда.* Взятый биологический материал фиксировался в 4% растворе формалина на фосфатном буфере при рН=7,4 0,2 М. После обезвоживания объекты заливались в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином по Эрлиху. Для выявления площади кардионекроза и контрактурных повреждений исследование проводилось методом точечного счета с помощью окулярной морфометрической сетки [Автандилов Г.Г., 1990].

*Статистические методы.* Полученные данные обрабатывались при помощи персонального компьютера с использованием табличного редактора Excel' 2002 с пакетом анализа для Windows XP.

### **Глава 3. Разработка методов профилактики и лечения экспериментального катехоламинового кардионекроза у животных в условиях низкогорья и высокогорья**

#### **3.1. Моделирование катехоламинового некроза миокарда у экспериментальных животных в условиях разных высот**

При моделировании катехоламинового некроза миокарда у экспериментальных животных в условиях *низкогорья* (г. Бишкек, 760 м над ур. моря) было установлено, что развитие кардионекроза у кроликов в условиях низкогорья сопровождается нарушением микроциркуляции, ишемией и некрозом кардиомиоцитов очагового характера. Анализ полученных данных показал, что выявленные морфофункциональные изменения в миокарде кроликов при экспериментальном моделировании кардионекроза находятся в прямой зависимости от дозы введенного адреналина. Введение адреналина

кроликам в дозе 0,05 мг/кг массы тела приводит к развитию адреналинового повреждения миокарда, несовместимого с жизнью животного. Летальность в этой группе животных составила 100%.

Установлено, что оптимальной дозой адреналина гидрохлорида для получения результативной и информативной биомодели катехоламинового повреждения миокарда у кроликов в условиях низкогогорья является доза 0,025 мг/кг массы тела животного.

Для воспроизведения модели катехоламинового повреждения миокарда у кроликов в условиях высокогорья(перевал Туя-Ашу, 3200 м над ур. моря) мы использовали две дозы адреналина гидрохлорида - 0,025 мг/кг и 0,015 мг/кг массы тела. Проведенные исследования по моделированию катехоламинового повреждения миокарда кроликов в условиях высокогорья позволили прийти к заключению, что введение адреналина гидрохлорида кроликам в дозе 0,025мг/кг массы тела приводит к развитию диффузных некротических поражений миокарда, несовместимых с жизнью животного. Все кролики этой группы погибли в течение от 1 до 20 минут после введения адреналина. Морфометрические исследования показали, что в левом желудочке у этих животных площадь некроза достигала более 30% от общей площади среза. Следовательно, использование адреналина в дозе 0,025 мг/кг массы тела для моделирования некроза миокарда в условиях высокогорья не представляется возможным.

Таким образом, на основании полученных результатов мы пришли к выводу, что для воспроизведения результативной и информативной биомодели катехоламинового повреждения миокарда у кроликов в условиях высокогорья (перевал Туя-Ашу, 3200 м. над ур. моря) приемлемой является доза адреналина гидрохлорида 0,015 мг/кг массы тела животного. Эту дозу адреналина гидрохлорида мы и использовали во всех дальнейших экспериментах, проведенных в условиях высокогорья с использованием биомодели катехоламинового кардионекроза.

*Динамика показателей кардиоспецифических маркеров, ЭКГ и системы гемостаза у кроликов с моделированным некрозом миокарда в низкогорье и в разные периоды после подъема в условия высокогорья*

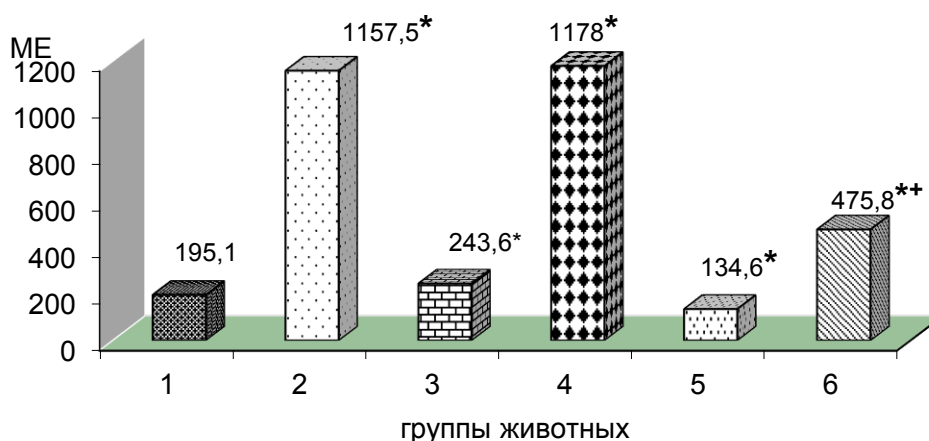
Результаты исследований, проведенные в условиях низкогогорья, показали, что после введения адреналина гидрохлорида уровень АсАТ увеличился с  $0,07 \pm 0,01$  до  $0,25 \pm 0,02$  мкмоль/л( $p < 0,001$ ), что выходит за пределы физиологической нормы для этого вида животных. На 3-й день пребывания животных в условиях высокогорья уровень АсАТ повысился с  $0,07 \pm 0,01$  до  $0,12 \pm 0,009$  мкмоль/л, при  $p < 0,01$ .

После введения адреналина гидрохлорида в условиях высокогорья наблюдалось увеличение уровня АсАТ в сыворотке крови кроликов с

0,12 ± 0,009 до 0,34 ± 0,02 мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). На 30-й день пребывания животных в высокогорье по сравнению с интактными животными, находящимися в условиях низкогогорья, также отмечалось увеличение уровня АсАТ с 0,07 ± 0,01 до 0,11 ± 0,01 мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). У акклиматизированных животных после введения адреналина гидрохлорида по сравнению с акклиматизированными интактными животными уровень АсАТ повысился с 0,11 ± 0,01 до 0,17 ± 0,01 ( $p < 0,01$ ), а по сравнению с неакклиматизированными животными, получившими адреналин, понизился с 0,34 ± 0,02 до 0,17 ± 0,01 мкмоль/л ( $p < 0,001$ ).

Результаты исследования, проведенные в условиях низкогогорья, показали, что после введения адреналина гидрохлорида уровень КФК - МВ в сыворотке крови у кроликов резко повысился с 195,1 ± 5,0 до 1157,5 ± 124,6 МЕ, при  $p < 0,001$ .

На 3-й день пребывания животных в условиях высокогорья было выявлено, что количество КФК-МВ в сыворотке крови кроликов по сравнению с интактной группой животных в низкогогорье, увеличилось с 195,1 ± 5,0 до 243,6 ± 68,8 МЕ. После введения экзогенного адреналина количество его повысилось с 243,6 ± 68,8 до 1178 ± 52,1 МЕ ( $p < 0,001$ ). Исследование уровня КФК-МВ в сыворотке крови животных на 30-е сутки пребывания в условиях высокогорья показало, что количество КФК-МВ фракции по сравнению с животными интактной группы низкогогорья и с животными интактной группы на 3-и сутки пребывания в горах снизилось с 195,16 ± 5,0 до 134,6 ± 17,3 МЕ и с 243,6 ± 68,8 до 134,6 ± 17,3 МЕ, соответственно (рис. 1).



**Рис. 1. Уровень КФК-МВ (МЕ) в сыворотке крови у контрольных и подопытных кроликов при моделировании катехоламинового кардионекроза(\* -  $P < 0,001$ ).**

*Примечание<sup>1</sup>:* 1 группа – интактные животные в условиях низкогогорья; 2 группа - животные после введения адреналина в условиях низкогогорья; 3 группа - интактные животные на 3-и сутки пребывания в высокогорье; 4 группа – животные на 3-и сутки пребывания в высокогорье с моделированным кардионекрозом; 5 группа – интактные животные на 30-е сутки пребывания в высокогорье; 6 группа - кролики на 30-е сутки пребывания в высокогорье с моделированным кардионекрозом.

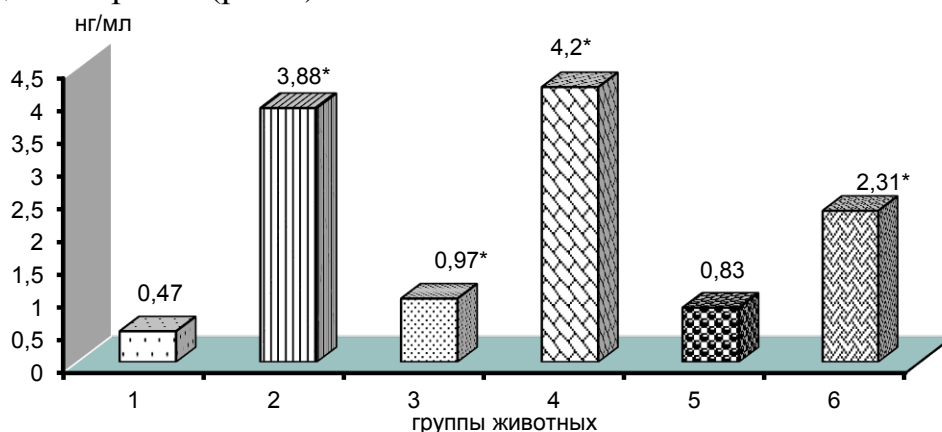
*Примечание<sup>2</sup>:* \* -  $P < 0,001$ , достоверно по отношению к интактной группе;

У животных, которые получили внутривенно адреналин, по сравнению с интактной группой (5 группа), отмечалось повышение КФК-МВ с  $134,6 \pm 17,3$  до  $475,8 \pm 37,0$  МЕ ( $p < 0,001$ ). При этом по сравнению с животными, которые находились 3 суток в условиях высокогорья с моделированным кардионекрозом (4 группа) количество КФК-МВ было в три раза ниже ( $1178 \pm 52,1$  и  $475,8 \pm 37,0$  МЕ, при  $p < 0,001$ ).

Определение ТрI в сыворотке крови кроликов через 20 часов после введения адреналина в низкогорье показало, что количество ТрI увеличилось в 9 раз ( $0,47 \pm 0,13$  нг/мл до  $3,88 \pm 0,96$  нг/мл).

На 3-й день пребывания кроликов в условиях высокогорья количество ТрI в сыворотке крови увеличилось с  $0,47 \pm 0,13$  нг/мл до  $0,97 \pm 0,05$  нг/мл, а после введения в высокогорье адреналина гидрохлорида у животных наблюдалось увеличение в сыворотке крови ТрI практически в 10 раз - до  $4,2 \pm 0,7$  нг/мл, при  $p < 0,001$ .

У кроликов, прошедших акклиматизацию к условиям высокогорья в течение 30 суток, количество ТрI по сравнению с интактными животными в условиях низкогорья 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 низкогорья - снизилось (с  $0,97 \pm 0,05$  до  $0,83 \pm 0,09$  нг/мл), хотя это снижение и было недостоверным (рис 2).



**Рис. 2. Тропонин I (нг/мл) в сыворотке крови у контрольных и подопытных кроликов при моделировании катехоламинового кардионекроза (\* -  $P < 0,001$ ).**

Итак, на 3-й день пребывания животных в условиях высокогорья, вследствие возможного образования некротических участков в миокарде, как результат воздействия гипоксии и других факторов высокогорья, у животных содержания КФК - МВ фракции и ТрI в сыворотке крови превышает физиологическую норму по сравнению с контрольной группой.

Обращает на себя внимание факт выявленного снижения количества кардиоспецифических ферментов в сыворотке крови у животных на 30-е сутки пребывания в условиях высокогорья, по сравнению с животными на 3-и сутки пребывания в горах.

Это свидетельствует о том, что горная акклиматизация благоприятно влияет на функции миокарда, повышает устойчивость тканей сердца к гипоксии, поскольку в процессе адаптации людей и животных к высокогорной гипоксии снижаются адренергические реакции и прессорный эффект адреналина, повышается резистентность сердечной мышцы к чрезвычайным раздражителям, в сердце развивается комплекс адаптационных изменений, выражающихся увеличением мощности системы митохондрий.

Таким образом, полученные экспериментальные данные обосновывают возможность использования высокогорной адаптации для профилактики стрессорных повреждений миокарда.

Изменения показателей ЭКГ у кроликов с моделированным катехоламиновым некрозом миокарда свидетельствовали о появлении ишемических очагов в миокарде. Кроме того, наблюдалось смещение интервала ST вверх и сокращение интервала Q-T, что указывало на развитие очагов некроза миокарда.

Анализ ЭКГ у контрольных кроликов на 3-и сутки акклиматизации в горах показал, что по сравнению с интактной группой животных в условиях низкогогорья интервал P-Q сократился с  $0,08 \pm 0,027$  до  $0,02 \pm 0,002$  сек. ( $p < 0,001$ ). Отмечалось также уменьшение зубца R с  $0,68 \pm 0,06$  до  $0,57 \pm 0,05$  мм ( $p < 0,001$ ).

У группы животных на 3-и сутки пребывания в горах через 6 часов после моделирования повреждения сердечной мышцы, по сравнению с интактными животными в условиях высокогорья, резко сократилась продолжительность сердечного цикла (R-R) с  $0,28 \pm 0,004$  до  $0,13 \pm 0,002$  сек. ( $p < 0,001$ ). Увеличилась ЧСС с  $292,0 \pm 6,0$  до  $461,0 \pm 9,0$  ударов в мин., также наблюдалось уменьшение зубца R с  $0,57 \pm 0,05$  до  $0,51 \pm 0,08$  мм и зубца T с  $0,28 \pm 0,02$  до  $0,12 \pm 0,02$  мм в виде монофазной кривой ( $p < 0,001$ ), что характерно для формирования зоны некроза.

Анализ электрокардиограммы у кроликов на 30-е сутки акклиматизации в горах показал, что по сравнению с интактной группой в условиях низкогогорья частота сердечных сокращений сохранялась на том уровне, как в условиях низкогогорья ( $292,0 \pm 6,0$ ), отмечалось увеличение амплитуды зубца T с  $0,10 \pm 0,009$  до  $0,14 \pm 0,01$  мм ( $p < 0,001$ ). В то же время было выявлено сокращение продолжительности интервала PQ (от  $0,09 \pm 0,003$  до  $0,02 \pm 0,002$  сек.,  $p < 0,001$ ). При моделировании катехоламинового некроза миокарда отмечались статистически значимые возрастание ЧСС, сокращение продолжительности сердечного цикла R – Ri и уменьшение зубца T ( $p < 0,001$ ). В отличие от предыдущей группы, судя по показателям ЭКГ, ишемические очаги в миокарде были менее выражены (менее глубокий зубец Q и тенденция к смещению сегмента ST).

У животных, получивших адреналина гидрохлорид в условиях низкогогорья, в системе гемостаза отмечались выраженные изменения, которые

свидетельствовали об ускорении свертывания крови по всем мониторируемым в данном исследовании показателям сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Отмечались статистически значимые уменьшение количества тромбоцитов с  $42,0 \pm 1,0$  до  $263,3 \pm 10,7 \times 10^9$  г/л ( $p < 0,001$ ), при одновременном усилении их функциональной активности, увеличилась адгезия с  $42,0 \pm 1,0$  до  $52,7 \pm 1,1\%$ , ( $p < 0,001$ ) и агрегация кровяных пластинок с  $43,3 \pm 1,8$  до  $22,9 \pm 0,7$  сек. ( $p < 0,01$ ). Синхронно к этим изменениям выявлялась склонность к гиперкоагуляции и по тесту Ли-Уайта. Время свертывания цельной крови укорачивалась в несиликонированной пробирке с  $10,0 \pm 0,3$  до  $7,8 \pm 0,2$  мин. ( $p < 0,001$ ).

Кроме того, у кроликов с моделированным катехоламиновым кардионекрозом были выявлены такие изменения биохимических показателей гемостаза, которые свидетельствовали о гиперкоагуляционных сдвигах: укорачивались время рекальцификации плазмы с  $110,6 \pm 2,2$  до  $63,5 \pm 1,6$  сек. ( $p < 0,001$ ), каолиновое время с  $37,1 \pm 1,6$  до  $27,0 \pm 1,2$  сек., каолин-кефалиновое время с  $46,0 \pm 1,1$  до  $26,8 \pm 0,8$  сек. ( $p < 0,001$ ). У подопытных животных после введения адреналина по сравнению с интактными животными уменьшалась в крови активность антитромбина III с  $41,58 \pm 1,7$  до  $19,83 \pm 0,8$  сек. ( $p < 0,001$ ) и удлинение эуглобулинового фибринолиза с  $231,9 \pm 15,4$  до  $454,5 \pm 7,7$  мин. ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, результаты проведенных нами экспериментов, как и литературные данные [Денисова С.Б., 1995; Ольбинская, Л.И., 1996], свидетельствуют о том, что у данной группы животных развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС синдром). При этом синдроме в крови определяется множество микросгустков и агрегатов клеток, блокирующих микроциркуляцию в органах, безусловно, требующего фармакологической коррекции его течения.

При моделировании экспериментального катехоламинового повреждения миокарда у кроликов состояние системы гемостаза выразилось тромбоцитопенией, повышенной адгезией и агрегацией тромбоцитов, сочетающейся с выраженными гиперкоагуляционными сдвигами, которые сопровождалась значительной гипофибриногенемией, депрессией фибринолиза и положительными этаноловыми и протамин-сульфатными тестами на продукты паракоагуляции фибриногена.

В результате исследования установлено, что в процессе краткосрочной (3-и сутки) адаптации здорового организма к факторам высокогорья уменьшается содержание тромбоцитов с  $395,0 \pm 3,0$  до  $290,0 \pm 2,5 \times 10^9$ /л, ( $p < 0,001$ ). При этом одновременно возрастает их адгезивная активность с  $42,0 \pm 1,0$  до  $49,9 \pm 0,6\%$  ( $p < 0,02$ ) и агрегация кровяных пластинок с  $43,3 \pm 1,8$  до  $26,4 \pm 0,7$  сек. ( $p < 0,02$ ). Время свертывания цельной крови укорачивалась

несиликонированной с  $10,0 \pm 0,3$  до  $8,4 \pm 0,1$  мин. ( $p < 0,001$ ) и в силиконированной пробирках с  $12,5 \pm 0,3$  до  $11,0 \pm 0,3$  мин. ( $p < 0,02$ ).

По биохимическим показателям гемостазиограммы выявлялась выраженная гипокоагуляция: в коагуляционном гемостазе у кроликов в условиях высокогорья, по сравнению с интактными кроликами на низкогорье, отмечалось укорочение времени рекальцификации плазмы с  $110, \pm 2,2$  до  $73,7 \pm 1,1$  сек. ( $p < 0,001$ ), каолинового времени с  $37,1 \pm 1,6$  до  $31,9 \pm 0,5$  сек. ( $p < 0,001$ ), каолин-кефалинового времени с  $46,0 \pm 1,6$  до  $34,8 \pm 0,9$  сек. ( $p < 0,001$ ) и снижение активности антитромбина III с  $41,5 \pm 1,7$  до  $22,5 \pm 0,6$  сек. и угнетение фибринолиза с  $231,9 \pm 15,4$  до  $487,5 \pm 11,3$  мин. ( $p < 0,001$ ).

Выявленное усиление агрегации тромбоцитов в условиях высокогорья объясняется повышением активности симпатно-адреналовой системы, так как перемещение людей и животных из обычных условий в высокогорье является стрессом. На этом фоне происходит увеличение выброса в кровь эндогенных катехоламинов, кортикостероидов, гистамина, кининов и других биологически активных веществ, которые в первые часы пребывания животных в горах через специфические рецепторы тромбоцитов способствуют увеличению их агрегации друг с другом. Отмеченное угнетение фибринолиза, торможение противосвертывающей системы крови происходит за счет повышения антиплазминовой активности и снижением в крови свободного гепарина.

Таким образом, в период кратковременного пребывания в высокогорье по показателям гемостазиограммы выявляется гипер-гипокоагуляционная фаза высокогорного тромбогеморрагического синдрома, характеризующаяся тромбоцитопенией, усилением адгезии и агрегации кровяных пластинок, гиперкоагуляционными сдвигами в различных фазах свертывания крови и угнетением фибринолиза.

У кроликов, адаптированных к воздействию высокогорной гипоксии в течение 30 дней, свертывающая способность крови снижается. Так, достоверно снизились показатели адгезии тромбоцитов с  $49,4 \pm 0,6$  до  $26,33 \pm 1,5\%$ , ( $p < 0,001$ ). Время свертывания цельной крови удлинялась в несиликонированной с  $8,4 \pm 0,1$  до  $13,4 \pm 0,2$  мин. ( $p < 0,001$ ) и в силиконированной пробирках с  $11,0 \pm 0,3$  до  $14,0 \pm 0,3$  мин. ( $p < 0,001$ ). Удлинились время рекальцификации плазмы с  $11,0 \pm 0,3$  до  $139,1 \pm 2,1$  сек. ( $p < 0,001$ ), каолиновое время с  $139,1 \pm 2,1$  до  $51,1 \pm 1,2$  сек. ( $p < 0,001$ ), каолин-кефалиновое время плазмы с  $34,8 \pm 0,9$  до  $53,5 \pm 1,7$  сек. ( $p < 0,001$ ). Отмечалось достоверное повышение активности антитромбина III с  $22,5 \pm 0,6$  до  $42,0 \pm 1,7$  сек. и сокращение времени эуглобулинового фибринолиза с  $487,5 \pm 11,3$  до  $273,5 \pm 18,9$  минут ( $p < 0,001$ ).

По-видимому, у акклиматизированных к высокогорью животных происходит перестройка защитных гемостатических механизмов, в результате чего и развивается гипокоагуляционная направленность в системе гемостаза,

что является важнейшим физиологическим механизмом, обеспечивающим приспособление организма к существованию в условиях природной гипоксии.

При изучении системы гемостаза у подопытных кроликов с моделированным некрозом миокарда в условиях высокогорья на 3-и сутки по показателям сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза выявлено еще большее усугубление гиперкоагуляции, чем у животных с катехоламиновым некрозом миокарда в условиях низкогогорья. У неаκклиматизированных животных с моделированным некрозом миокарда по сравнению с животными, получавшими адреналин в условиях низкогогорья, отмечалось увеличение процента адгезии с  $52,7 \pm 1,1$  до  $65,7 \pm 1,4\%$  и удлинение времени агрегации кровяных пластинок  $22,0 \pm 0,7$  до  $65,7 \pm 1,4$  сек. ( $p < 0,001$ ). Так, время свертывания цельной крови укорачивалось в несиликонированной пробирке с  $7,8 \pm 0,2$  до  $5,6 \pm 0,1$  мин. и в силиконированной пробирке с  $10,2 \pm 0,30$  до  $7,6 \pm 0,2$  минут ( $p < 0,001$ ).

По биохимическим показателям регистрировалось ускорение процесса свертывания крови: сократились время рекальцификации плазмы с  $63,5 \pm 1,6$  сек. до  $45,0 \pm 1,6$  сек. ( $p < 0,001$ ) и время образования фибринового сгустка на 6-й с  $9,6 \pm 0,2$  до  $8,4 \pm 0,1$  сек., 8-й с  $8,0 \pm 0,2$  до  $6,5 \pm 0,2$  сек. и 10-й сек.  $6,4 \pm 0,2$  до  $5,3 \pm 0,2$  сек. ( $p < 0,001$ ) минутах аутокоагуляционного теста.

Выявлялось уменьшение протромбинового времени с  $11,0 \pm 0,2$  до  $9,0 \pm 0,2$  сек. ( $p < 0,001$ ) и снижение активности естественного антикоагулянта - антитромбина III в крови с  $19,8 \pm 0,8$  до  $13,5 \pm 0,3$  сек. ( $p < 0,001$ ). Отмечалось угнетение фибринолиза с  $454,5 \pm 7,7$  до  $566,2 \pm 10,0$  мин. ( $p < 0,001$ ).

Уаκклиматизированных кроликов с моделированным кардионекрозом по сравнению с животными с экспериментальным некрозом миокарда на 3-и сутки адаптации к высокогорью, нарушения в системе гемостаза были менее выражены. Так, со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза эти изменения проявлялись уменьшением процента адгезии с  $65,7 \pm 1,4$  до  $52,7 \pm 1,14\%$  ( $p < 0,001$ ) и агрегации кровяных пластинок с  $17,3 \pm 0,6$  до  $28,8 \pm 1,0$  сек. ( $p < 0,001$ ). По биохимическим показателям регистрировалось изменение времени рекальцификации плазмы крови с  $45,0 \pm 1,6$  до  $63,5 \pm 1,6$  сек. каолинового времени плазмы с  $24,4 \pm 1,1$  до  $27,0 \pm 1,2$  сек., ( $p < 0,001$ ), протромбинового времени с  $9,0 \pm 0,2$  до  $11,0 \pm 0,2$  сек., а также времени образования фибринового сгустка на 6-й минуте с  $8,4 \pm 0,1$  до  $10,0 \pm 0,2$  сек., на 10-й минуте с  $5,3 \pm 0,2$  до  $6,4 \pm 0,2$  сек., аутокоагуляционного теста ( $p < 0,001$ ). Выявлено уменьшение толерантности плазмы к гепарину с  $21,5 \pm 0,7$  минуты до  $17,0 \pm 0,3$  минут ( $p < 0,001$ ).

Из вышеизложенного следует, что система гемостаза при моделировании катехоламинового кардионекроза в условиях высокогорья на 3-и сутки пребывания в горах претерпевает значительные модификации,



сопровождаясь углублением гиперагрегации и гиперкоагуляции. Выявленные изменения, на наш взгляд, обусловлены тем, что организм животных одновременно испытывает комбинированное воздействие гипоксии, эндогенного (активация симпато-адреналовой системы) и экзогенного адреналина. В результате отмечается поступление в кровь большого количества биологически активных веществ, а также продуктов деструкции и некроза миокарда.

Другим механизмом гиперактивности тромбоцитов может стать изменение соотношения простагландинов в крови при ОИМ. Как известно, преобладание тромбоксана над простациклином, а также снижение антиагрегатной активности сосудов является результатом гиперкатехоламинемии, так как адреналин является ингибитором простациклинсинтазы – ключевого фермента в синтезе простациклина клетками сосудистой стенки [Габриэлян Э.С., 1987].

Анализ динамики показателей гемостаза кроликов с катехоламиновым некрозом миокарда, прошедших акклиматизацию к высокогорью в течение 30 суток, позволил установить, что гиперкоагуляционные сдвиги показателей гемостаза изменились и частично приобрели гипокоагуляционную направленность. Показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза приблизились к показателям гемостаза животных с моделированным кардионекрозом в условиях низкогогорья. Следовательно, высокогорная адаптация в течение 30 дней способствовала развитию у животных с адреналиновым кардионекрозом тенденции к уменьшению гиперкоагуляционных сдвигов в гемостазе, характерных для животных, находящихся в высокогорье в течение 3-х суток.

При этом следует отметить, что показатели гемостаза у животных с адреналиновым кардионекрозом после 30 дней акклиматизации к высокогорью по сравнению с интактными животными в низкогорье продемонстрировали сохранение некоторого усиления свертывания крови.

Таким образом, в условиях высокогорной гипоксии одним из ведущих механизмов патогенеза кардионекроза является активация системы гемостаза, что также может способствовать развитию его дальнейших осложнений.

*Морфологическое исследование миокарда* кроликов, получавших адреналина гидрохлорид в дозе 0,025 мг/кг массы тела в условиях низкогогорья по сравнению с интактными животными выявило очаги некроза. В перифокальных участках отмечались фрагментация миофибрилл с глыбчатым распадом и дистрофией кардиомиоцитов.

При изучении сердечной мышцы у животных в ранние сроки пребывания в горах обнаружены кардиомиоциты с выраженными ядрами и миофибриллами. Отмечались незначительные явления отека между мышечными клетками, микрососуды были с широким просветом.

В миокарде кроликов после введения адреналина в дозе 0,015 мг/кг массы тела 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) сопровождалось 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 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.

Морфологическое исследование миокарда у интактных кроликов на 30-е сутки пребывания в условиях высокогорья выявило отсутствие очагов некроза в миокарде. Ядра кардиомиоцитов отчетливо выражены, миофибриллы имеют поперечную исчерченность. Отмечается гипертрофия кардиомиоцитов. Отсутствие очагов некроза у экспериментальных животных этой группы свидетельствует о повышении устойчивости миокарда к токсическим дозам адреналина, обусловленных усилением гиперпластической реакции в миокардиальных клетках при длительном воздействии высокогорной гипоксии.

Исследование миокарда у акклиматизированных кроликов после внутривенного введения адреналина в дозе 0,015 мг/кг массы тела показало, что в сердечной мышце выраженные очаги некроза отсутствуют. В отдельных кардиомиоцитах имеются такие явления микронекроза, как сморщивания ядер и лизис миофибрилл.

Таким образом, морфологические исследования миокарда у акклиматизированных кроликов свидетельствовали о повышении устойчивости миокарда этой группы животных к токсическим дозам экзогенного адреналина.

### *3.2. Влияние нормодипина на течение экспериментального кардионекроза в условиях низкогогорья и высокогорья*

Изучение динамики показателей маркерных ферментов у кроликов с моделированным некрозом миокарда после введения нормодипина в условиях

низкогорья показало, что уровень АсАТ в плазме крови снизился с  $0,25 \pm 0,02$  до  $0,08 \pm 0,01$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), а у кроликов, получавших плацебо, уровень АсАТ составлял  $0,13 \pm 0,003$  мкмоль/л. Уровень ТрІ после получения нормодипина снизился в девять раз - с  $3,77 \pm 1,0$  до  $0,41 \pm 0,046$  нг/мл ( $p < 0,01$ ), а у животных, получивших плацебо - с  $3,77 \pm 1,0$  до  $1,24 \pm 0,13$  нг/мл ( $p > 0,05$ ).

**Неакклиматизированные животные.** На 3-и сутки пребывания животных в условиях высокогорья уровень АсАТ повысился с  $0,07 \pm 0,01$  до  $0,12 \pm 0,009$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ). Исследование животных с моделированным некрозом миокарда, получавших нормодипин, показало снижение уровня АсАТ с  $0,34 \pm 0,02$  до  $0,10 \pm 0,02$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). В то же время у подопытных животных получавших плацебо также было выявлено снижение уровня АсАТ до верхнего предела физиологической нормы (с  $0,34 \pm 0,02$  до  $0,14 \pm 0,007$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ )).

У кроликов с моделированным некрозом миокарда, получавших нормодипин, отмечалось снижение количества ТрІ 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 кардионекроза, получавших плацебо, выявлено недостоверное снижение ТрІ в сыворотке крови с  $4,21 \pm 0,72$  до  $3,36 \pm 0,16$  нг/мл.

**Акклиматизированные животные.** На 30-й день пребывания животных в условиях высокогорья по сравнению с интактными животными в условиях низкогорья, отмечалось увеличение уровня АсАТ с  $0,07 \pm 0,01$  до  $0,11 \pm 0,01$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). У адаптированных животных после введения адреналина по сравнению с адаптированными интактными животными уровень АсАТ повысился с  $0,11 \pm 0,01$  до  $0,17 \pm 0,01$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ), а по сравнению с неадаптированными животными, получившими адреналин, понизился с  $0,34 \pm 0,02$  до  $0,17 \pm 0,01$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). У кроликов получивших нормодипин, отмечалось снижение количества АсАТ с  $0,17 \pm 0,01$  до  $0,12 \pm 0,003$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, после лечения нормодипином у животных с экспериментальным кардионекрозом в условиях низко- и высокогорья отмечалось достоверное снижение уровней кардиоспецифических внутриклеточных ферментов в сыворотке крови.

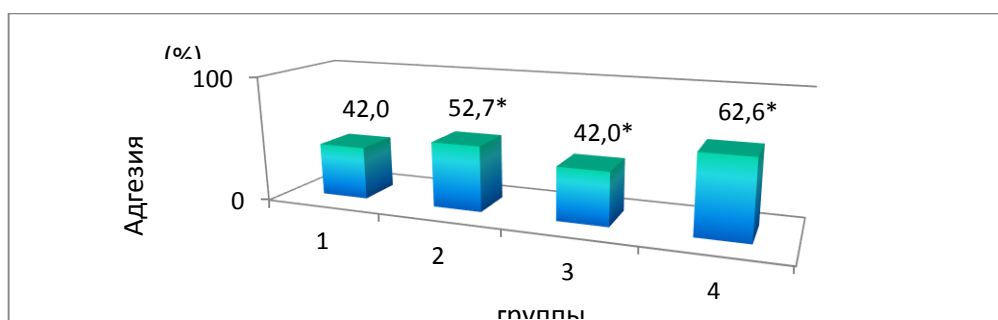
Изучение показателей ЭКГ кроликов с моделированным кардионекрозом в условиях низкогорья, получавших нормодипин в течение 14 дней, по сравнению с группой животных с некрозом миокарда, показало восстановление ЧСС до нормы (с  $452,0 \pm 9,0$  до  $313,0 \pm 14,0$  ударов в минуту ( $p < 0,001$ )). Продолжительность зубца Р увеличилась с  $0,01 \pm 0,002$  до  $0,03 \pm 0,003$  сек. ( $p < 0,001$ ). Нормализовалась продолжительность сердечного цикла и интервал S-T.

Анализ показателей ЭКГ у кроликов с моделированным некрозом миокарда, получавших нормодипин, по сравнению с аналогичной группой

животных, но без введения препарата в условиях высокогорья выявил, что у этой группы (на 3-и сутки пребывания в высокогорье) животных отмечались позитивные изменения показателей ЭКГ: удлинение продолжительности сердечного цикла, увеличение интервала S-T. Еще более позитивные сдвиги по показателям ЭКГ отмечены в группе животных с 30-ти дневной адаптацией к условиям высокогорья.

Таким образом, введение нормодипина оказало положительное действие на функциональное состояние миокарда, как в условиях низкогогорья, так и высокогорных условиях, особенно выраженное после 30-ти дневной адаптации животных к пребыванию в горных условиях.

При изучении состояния системы гемостаза у кроликов с экспериментальным кардионекрозом после введения нормодипина в условиях низкогогорья по сравнению с животными, получившими плацебо, отмечалось уменьшение адгезии тромбоцитов (рис. 3) и повышение агрегации кровяных клеток с  $22,9 \pm 0,7$  до  $37,0 \pm 0,3$  сек. ( $p < 0,001$ ).



**Рис. 3. Адгезия тромбоцитов интактных и подопытных кроликов с кардионекрозом на фоне введения нормодипина в условиях низкогогорья**

*Примечание<sup>1</sup>:* 1 группа – интактные кролики, 2 группа – животные, с моделированным катехоламиновым кардионекрозом, 3 группа – животные с катехоламиновым некрозом миокарда получавшие перорально нормодипин., 4 группа – животные с катехоламиновым кардионекрозом, получавшие плацебо

*Примечание<sup>2</sup>:* \* -  $p < 0,05$  – достоверно по отношению к интактной группе.

В коагуляционном гемостазе отмечались достоверные изменения в сторону гипокоагуляции: наблюдалось удлинение времени рекальцификации с  $63,5 \pm 1,6$  до  $101,6 \pm 2,0$  сек., каолинового с  $27,0 \pm 1,2$  до  $33,6 \pm 0,7$  сек. и каолин-кефалинового времени плазмы с  $26,8 \pm 0,8$  до  $40,0 \pm 1,2$  сек. ( $p < 0,001$ ). Уменьшалась толерантность плазмы к гепарину с  $16,8 \pm 0,3$  до  $13,9 \pm 0,3$  мин. ( $p < 0,001$ ). Увеличилась активность естественного антикоагулянта антитромбина III с  $19,8 \pm 0,8$  до  $33,7 \pm 0,9$  сек. ( $p < 0,001$ ).

Нормодипин препятствует поступлению ионов кальция в клетку и блокирует его выход из клеточного депо, предотвращая тем самым агрегацию тромбоцитов. Следовательно, нормализация повышенных при инфаркте миокарда агрегационных свойств крови нормодипином приводит к снижению

риска тромбообразования и дальнейшего усугубления развития повреждения сердечной мышцы.

### **Кратковременное пребывание в условиях высокогорья (3 суток).**

Состояние системы гемостаза при катехоламиновом повреждении миокарда в условиях кратковременной адаптации к высокогорью на фоне введения нормодипина характеризовалось снижением агрегации с  $17,3 \pm 0,6$  до  $43,6 \pm 1,8$  сек. и адгезии тромбоцитов с  $65,7 \pm 1,4$  до  $33,7 \pm 0,8$  %, ( $p < 0,001$ ). Время свертывания цельной крови по Ли-Уайту в несиликонизированной и в силиконизированной пробирках также указывало на ускорение свертывания крови с  $5,6 \pm 0,1$  до  $8,6 \pm 0,1$  и с  $7,6 \pm 0,2$  до  $10,8 \pm 0,1$  мин. ( $p < 0,001$ ) соответственно. В коагуляционном гемостазе у кроликов по сравнению с интактными кроликами в низкогорье отмечалось укорочение времени рекальцификации плазмы с  $45,0 \pm 1,6$  до  $97,1 \pm 1,7$  сек., каолинового с  $24,4 \pm 1,1$  до  $31,3 \pm 0,5$  сек., каолин-кефалинового времени с  $26,1 \pm 1,4$  до  $35,8 \pm 0,8$  сек. ( $p < 0,001$ ).

Из представленных данных следует, что кратковременное пребывание в условиях высокогорья приводит к формированию в гемостазе животных гиперкоагуляционных сдвигов, сопровождающихся усилением функциональной активности тромбоцитов, снижением в крови естественного антикоагулянта – антитромбина III и появлением в циркуляторном кровотоке продуктов деградации фибрина и фибриногена.

Таким образом, проведенные нами эксперименты показали, что при кратковременном пребывании животных в условиях высокогорья, нормодипин, путем понижения тока ионов кальция через потенциал зависимые каналы в гладкомышечных клетках сосудов, нормализует агрегацию тромбоцитов, снижает повышенную свертывающую активность крови и тем самым улучшает гемодинамику и значительно понижает риск тромбообразования.

### **Длительное пребывание в условиях высокогорья (30-суток).**

Состояние системы гемостаза у подопытных кроликов на 30-е сутки пребывания в условиях высокогорья на фоне введения нормодипина показало, что после приема нормодипина наблюдалось снижение процента адгезии с  $52,7 \pm 1,1$  до  $36,0 \pm 1,1$  %, ( $p < 0,001$ ) и агрегации тромбоцитов с  $28,8 \pm 1,0$  до  $49,4 \pm 6,6$  сек. ( $p < 0,05$ ). По тесту Ли-Уайта также регистрировались признаки гипокоагуляции. Отмечалось удлинение времени свертывания цельной крови в несиликонизированной с  $8,0 \pm 0,2$  до  $10,3 \pm 0,3$  мин. и в силиконизированной пробирках с  $10,2 \pm 0,3$  до  $12,0 \pm 0,2$  мин. ( $p < 0,001$ ).

Судя по биохимическим показателям видно, что под влиянием нормодипина в значительно большей степени, чем у животных, получавших плацебо, уменьшались гиперкоагуляционные сдвиги в гемостазе. Об этом свидетельствуют удлинение времени рекальцификации с  $63,5 \pm 1,6$  до  $129,4 \pm 2,7$  сек., каолинового с  $27,0 \pm 1,2$  до  $38,0 \pm 1,1$  сек., каолин-кефалинового

с  $27,0 \pm 0,8$  до  $41,0 \pm 1,2$  сек. ( $p < 0,001$ ) времени плазмы, а также времени образования фибринового сгустка на 6-й с  $10,0 \pm 0,2$  до  $11,4 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ), 8-й с  $8,0 \pm 0,2$  до  $10,3 \pm 0,3$  сек. и на 10-й с  $6,4 \pm 0,2$  до  $9,1 \pm 0,3$  сек. ( $p < 0,001$ ) минутах определения. Уменьшалась толерантность плазмы к гепарину с  $17,0 \pm 0,3$  до  $14,3 \pm 0,3$  мин. и возрастала активность антитромбина III с  $20,0 \pm 0,8$  до  $55,0 \pm 1,3$  сек. ( $p < 0,001$ ), при отрицательном этаноловом и протамин-сульфатном тестах на продукты паракоагуляции фибрина и фибриногена в крови.

Изучение показателей гемостаза у кроликов с экспериментальным катехоламиновым кардионекрозом после лечения нормодипином показало, что этот препарат способствует уменьшению выраженности гиперкоагуляционных изменений.

Морфологическое изучение состояния сердечной мышцы у кроликов с моделированным некрозом миокарда, получавших нормодипин в условиях низкогогорья показало, что кардиомиоциты имеют хорошо выраженные миофибриллы с поперечной исчерченностью. Ядра отчетливо выражены. Признаки дистрофии и некробиоза отсутствуют.

В миокарде у подопытных кроликов с моделированным кардионекрозом на 3-и сутки акклиматизации в высокогорье, получавших нормодипин, заметных структурных изменений не отмечалось. Лизис миофибрилл отмечался только в единичных кардиомиоцитах.

После 30-ти дневного пребывания животных в условиях высокогорья кардиомиоциты имеют хорошо выраженные ядра с ядрышками, миофибриллы имеют отчетливо выраженную поперечную исчерченность. Сосуды микроциркуляторного русла имеют расширенный просвет и относительно полнокровны. Анализ морфологических исследований миокарда после введения нормодипина у животных с модельной патологией показал увеличение количества кардиомиоцитов с восстановленными структурами.

Таким образом, установлено, что нормодипин способствует благоприятному течению ишемических и некротических процессов в миокарде, препятствует прогрессированию этих процессов и развитию осложненного течения инфаркта миокарда. Установлено, что это действие нормодипина лучше выражено при длительном пребывании экспериментальных животных с кардионекрозом в условиях высокогорья.

### *3.3. Влияние комбинированного применения нормодипина и коэнзима $Q_{10}$ на течение экспериментального кардионекроза в условиях низкогогорья и высокогорья*

Исследование показателей маркерных ферментов у кроликов с моделированным кардионекрозом после комбинированного получения нормодипина и Ко $Q_{10}$  в условиях низкогогорья показало, что у данной группы

животных уровень АсАТ в плазме крови снизился с  $0,25 \pm 0,02$  до  $0,08 \pm 0,008$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Количество ТрIу животных этой группы снизилось в десять раз с  $3,77 \pm 1,0$  до  $0,33 \pm 0,03$  нг/мл ( $p < 0,01$ ), при этом у животных, получивших плацебо уровень ТрI снизился с  $3,77 \pm 1,0$  до  $1,24 \pm 0,13$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).

**Кратковременное пребывание животных в условиях высокогорья.** В условиях высокогорья у неакклиматизированных животных с моделированным некрозом миокарда и получавших нормодипин в сочетании с КоQ<sub>10</sub>, отмечалось снижение уровня АсАТ с  $0,34 \pm 0,02$  до  $0,09 \pm 0,009$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). В то же время исследование уровня АсАТ у подопытных животных, получавших плацебо, также показало снижение уровня АсАТ до верхнего предела физиологической нормы (с  $0,34 \pm 2,5$  до  $0,14 \pm 0,007$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ )). Количество ТрIв сыворотке крови снизилось с  $4,21 \pm 0,72$  до  $0,51 \pm 0,008$  нг/мл ( $p < 0,001$ ). У кроликов с искусственной моделью некроза миокарда, получавших плацебо, также было выявлено незначительное снижение количества ТрI в сыворотке крови с  $4,21 \pm 0,72$  до  $3,36 \pm 0,16$  нг/мл.

Анализ полученных результатов показывает, что применение нормодипина оказалось значительно эффективнее, если комбинировать его с коэнзимом Q<sub>10</sub>, обеспечивающим работу транспортных ионных систем необходимой энергией. Сочетание таких биохимических функций коэнзима Q<sub>10</sub> как непосредственное участие в процессах синтеза энергии в качестве переносчика электронов и его потенциал эффективного антиоксиданта привели к значительному улучшению функциональных показателей миокарда.

**Длительное пребывание животных в условиях высокогорья (30 суток).**

У кроликов, получавших нормодипин в сочетании с КоQ<sub>10</sub>, отмечалось снижение уровня АсАТ с  $0,17 \pm 0,01$  до  $0,08 \pm 0,004$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). У животных, получавших плацебо, также наблюдалось снижение АсАТ до верхнего предела физиологической нормы с  $0,17 \pm 0,01$  до  $0,13 \pm 0,004$  мкмоль/л.

У животных, получавших нормодипин в сочетании с коэнзимом Q<sub>10</sub>, наблюдалось снижение уровня ТрI с  $2,31 \pm 0,15$  до  $0,47 \pm 0,02$  нг/мл. Определение ТрI у акклиматизированных кроликов, получавших в течение двух недель плацебо, также показало снижение уровня этого кардиоспецифического маркера с  $2,31 \pm 0,15$  до  $0,91 \pm 0,01$  нг/мл, но по сравнению с кроликами, получавшими лечение, количество ТрIу животных этой группы оставалось в 2 раза выше.

Анализ полученных данных показывает, что применения нормодипина в комбинации с КоQ<sub>10</sub> у акклиматизированных животных с модельной патологией миокарда приводит к достоверному снижению уровней

внутриклеточных ферментов в сыворотке крови. Прием КоQ<sub>10</sub> нормализует синтез АТФ в клетках, блокирует перекисное окисление липидов, что позволяет нормализовать специфические клеточные функции.

Таким образом, комбинированное применение нормодипина и КоQ<sub>10</sub> приводит к улучшению функциональных показателей миокарда, вызывает расширение коронарных сосудов, увеличивает коронарный кровоток, в результате чего уменьшается постнагрузка на сердце, улучшается кровоснабжение миокарда и уменьшается потребность миокарда в кислороде.

Исследование показателей ЭКГ у кроликов с моделированным некрозом миокарда, получавших нормодипин в сочетании коэнзимом Q<sub>10</sub>, как в низкогогорье, так и в разные периоды после подъема в условия высокогорья, выявило выраженный позитивный эффект, что проявлялось восстановлением комплекса QRS – уменьшением зоны некроза, восстановлением сегмента S-T – уменьшением переинфарктной зоны и инверсией зубца T – уменьшением периферической зоны ишемии.

Изучение системы гемостаза у подопытных животных с моделированным некрозом миокарда после перорального получения нормодипина в сочетании с КоQ<sub>10</sub> в условиях низкогогорья показало развитие гипокоагуляционных сдвигов: отмечались достоверное уменьшение процента адгезии и удлинение времени агрегации тромбоцитов; увеличение время свертывания цельной крови в несиликонированной пробирке по тесту Ли-Уайта. О гипокоагуляционных сдвигах в системе свертывания крови свидетельствовали также показатели коагуляционного гемостаза. Удлинились время рекальцификации плазмы с  $63,5 \pm 1,6$  до  $106,4 \pm 2,6$  сек. ( $p < 0,001$ ), каолиновое время с  $27,0 \pm 1,2$  до  $34,4 \pm 0,8$  сек. ( $p < 0,001$ ), каолин-кефалиновое время плазмы с  $26,8 \pm 0,8$  до  $40,6 \pm 1,3$  сек. ( $p < 0,001$ ), также образование фибринового сгустка на 8-й (с  $8,0 \pm 0,2$  до  $9,2 \pm 0,2$  сек.,  $p < 0,01$ ), на 10-й (с  $6,4 \pm 0,2$  до  $7,7 \pm 0,2$  сек.,  $p < 0,001$ ) минутах аутокоагуляционного теста. Установлена активация антитромбина III с  $19,8 \pm 0,8$  до  $33,7 \pm 0,9$  сек. Сократился эуглобулиновый фибринолиз с  $454,5 \pm 7,7$  до  $283,7 \pm 11,5$  мин. ( $p < 0,001$ ).

Изучение системы свертывания крови у неакклиматизированных кроликов с моделированным некрозом миокарда после перорального получения нормодипина в сочетании с КоQ<sub>10</sub> показало увеличение количества тромбоцитов с  $193,3 \pm 3,4$  до  $280 \pm 11,7 \cdot 10^9$  г/л, ( $p < 0,001$ ). Отмечались уменьшение процента адгезии с  $65,7 \pm 1,4$  до  $34,7 \pm 1,0\%$  ( $p < 0,001$ ) и удлинение времени агрегации тромбоцитов с  $17,3 \pm 0,6$  до  $45,1 \pm 1,7$  сек. ( $p < 0,001$ ). Время свертывания цельной крови в несиликонированной пробирке по тесту Ли-Уайта удлинилось с  $7,6 \pm 0,2$  до  $10,2 \pm 0,3$  мин. ( $p < 0,001$ ).

По показателям коагуляционного гемостаза также отмечались гипокоагуляционные сдвиги: время рекальцификации плазмы увеличилось с



45,0±1,6 до 95±1,9 сек. ( $p < 0,001$ ), каолиновое время с 24,4±1,1 до 30,5±0,5 сек. ( $p < 0,001$ ), каолин-кефалиновое время плазмы с 26,1±1,4 до 33,9±1,1 сек. ( $p < 0,001$ ). Отмечалось снижение активности антитромбина III с 19,8 ± 0,8 до 14,1 ± 0,2 сек. ( $p < 0,001$ ). Выявилось активация антитромбина III с 13,5±0,3 до 29,1±1,1 сек. ( $p < 0,001$ ). Сократился эуглобулиновый фибринолиз с 566,2±10 до 285±14,7 мин. ( $p < 0,001$ ).

В системе гемостаза у подопытных кроликов на 30-е сутки пребывания в условиях высокогорья на фоне введения нормодипина в сочетании с КоQ<sub>10</sub> наблюдались гипокоагуляционные сдвиги. Отмечались уменьшение процента адгезии с 52,7 ± 1,1 до 35,3 ± 0,5% ( $p < 0,001$ ) и удлинение времени агрегации тромбоцитов с 28,8 ± 1,0 до 40,6 ± 2,9 сек. ( $p < 0,001$ ). Время свертывания цельной крови в несиликонированной пробирке по тесту Ли-Уайта удлинилось с 8 ± 0,2 до 10,7 ± 0,3 мин. ( $p < 0,001$ ) и в силиконированной пробирке с 10,2 ± 0,3 до 12 ± 0,3 мин. ( $p < 0,05$ ).

О гипокоагуляционных сдвигах в системе свертывания крови свидетельствовали также биохимические показатели гемостаза. Удлинились время рекальцификации плазмы с 63,5 ± 1,6 до 138 ± 1,2 сек. ( $p < 0,001$ ), каолиновое время с 27,0 ± 1,2 до 34,4 ± 0,8 сек. ( $p < 0,001$ ), каолин-кефалиновое время плазмы с 27,0 ± 0,8 до 40,6 ± 1,3 сек. ( $p < 0,001$ ), также образование фибринового сгустка на 8-й с 8,0 ± 0,2 до 9,2 ± 0,2 сек. ( $p < 0,01$ ), на 10-й с 6,4 ± 0,2 до 7,7 ± 0,2 сек. ( $p < 0,001$ ) минутах аутокоагуляционного теста.

Выявилось активация антитромбина III с 20,0 ± 0,8 до 33,7 ± 0,9 сек. ( $p < 0,001$ ). Сократился эуглобулиновый фибринолиз с 366,6 ± 16,3 до 283,7 ± 11,5 мин. ( $p < 0,001$ ).

Морфологические исследования миокарда в условиях низкогорья у кроликов с моделированным кардионекрозом, получавших нормодипини КоQ<sub>10</sub>, показали, что у экспериментальных животных кардиомиоциты имеют хорошо выраженные миофибриллы с поперечной исчерченностью. Ядра отчетливо выражены и содержат ядрышки. Признаки дистрофии и некробиоза отсутствуют.

На 3-й день пребывания в условиях высокогорья на фоне введения исследуемых препаратов отмечается уменьшение некробиотически измененных кардиомиоцитов и увеличивается количество кардиомиоцитов с восстановленными структурами (ядро, миофибриллы).

При длительном пребывании кроликов в условиях высокогорья на фоне введения нормодипина в сочетании с КоQ<sub>10</sub>, кардиомиоциты увеличены в размере, ядро с хорошо выраженными ядрышками. В миофибриллах выражена поперечная исчерченность, признаки дистрофии и некробиоза отсутствуют.

У кроликов с моделированным кардионекрозом, получивших плацебо, большинство кардиомиоцитов имеют сформированную структуру, среди

разрастаний соединительной ткани видны очаги лимфогистицитарной инфильтрации.

Анализ полученных данных показывает, что комбинированное применение нормодипина и КоQ<sub>10</sub>, у животных с моделированным катехоламиновым повреждением миокарда достоверно снижает степень поражения кардиомиоцитов, вызванного дефицитом кислорода в условиях высокогорной гипоксии и токсическим действием адреналина, препятствует прогрессированию некроза сердечной мышцы и развитию осложненного течения инфаркта миокарда.

### *3.4. Влияние атенолола на течение катехоламинового кардионекроза в условиях низкогогорья и высокогорья*

В условиях низкогогорья у подопытных животных, получавших атенолол, по сравнению с группой животных с моделированным некрозом миокарда, отмечалось снижение уровня АсАТ с  $0,25 \pm 0,02$  до  $0,12 \pm 0,005$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Обследование кроликов, получавших плацебо, также показало уменьшение АсАТ с  $0,25 \pm 0,02$  до  $0,13 \pm 0,003$  мкмоль/л, что соответствует верхнему пределу физиологической нормы.

У животных с моделированным некрозом миокарда после введения атенолола отмечалось снижение количества ТрIв сыворотке крови с  $3,77 \pm 1,0$  до  $0,49 \pm 0,009$  нг/мл ( $p < 0,001$ ). У кроликов с искусственной моделью некроза миокарда, получавших плацебо, также было выявлено незначительное снижение ТрI в сыворотке крови с  $3,77 \pm 1,0$  до  $1,24 \pm 0,13$  нг/мл ( $p < 0,001$ ).

#### **Кратковременное пребывание в условиях высокогорья**

У животных, получавших атенолол, на 3-и сутки пребывания в условиях высокогорья по сравнению с группой с моделированным некрозом миокарда, отмечалось достоверное снижение уровня АсАТ с  $0,34 \pm 0,02$  до  $0,10 \pm 0,007$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Обследование кроликов, получавших плацебо, также выявило уменьшение АсАТ с  $0,34 \pm 0,02$  до  $0,14 \pm 0,007$  мкмоль/л.

На 3-и сутки пребывания кроликов в условиях высокогорья после введения атенолола у животных наблюдалось уменьшение количества тропонина I с  $4,21 \pm 0,72$  до  $0,52 \pm 0,07$  нг/мл ( $p < 0,001$ ), а у животных, получавших плацебо, сохранился высокий уровень тропонина I в сыворотке крови ( $3,36 \pm 0,16$  нг/мл).

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.

После лечения атенололом у животных с моделированным некрозом миокарда при кратковременном пребывании в условиях высокогорья отмечалось достоверное снижение тропонина Iв сыворотке крови. В то же

время выраженного снижения уровня АсАТ у неакклиматизированных кроликов с кардионекрозом не отмечалось.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что атенолол оказывает благоприятное влияние на течение и прогноз исхода катехоламинового инфаркта миокарда у подопытных животных с моделированным некрозом миокарда, способствует уменьшению степени некротических повреждений и препятствует развитию осложнений инфаркта миокарда при кратковременном пребывании в условиях высокогорья.

**Длительное пребывание животных в условиях высокогорья.** Уровень АсАТ на 30-е сутки пребывания животных в условиях высокогорья повысился с  $0,07 \pm 1,25$  до  $0,11 \pm 0,01$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). После введения адреналина наблюдалось достоверное увеличение уровня АсАТ в сыворотке крови кроликов с  $0,11 \pm 0,01$  до  $0,17 \pm 0,01$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ).

На 30-е сутки пребывания в условиях высокогорья у животных, получавших атенолол, по сравнению с группой с моделированным кардионекрозом, отмечалось достоверное снижение уровня АсАТ с  $0,17 \pm 0,01$  до  $0,12 \pm 0,005$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Обследование кроликов, получавших плацебо, также показало уменьшение АсАТ с  $0,12 \pm 0,005$  до  $0,13 \pm 0,004$  мкмоль/л, что соответствует верхнему пределу физиологической нормы для данного вида животных. В то же время при сравнении уровней АсАТ у животных, получавших атенолол и плацебо, достоверных изменений не отмечалось.

Количество ТрIв сыворотке крови у акклиматизированных кроликов в условиях высокогорья по сравнению с интактными животными увеличилось с  $0,47 \pm 0,13$  до  $0,83 \pm 0,09$  нг/мл. После введения в высокогорье адреналина у животных наблюдалось выраженное увеличение ТрI с  $0,83 \pm 0,09$  до  $2,31 \pm 0,15$  нг/мл ( $p < 0,001$ ).

После введения атенолола у животных наблюдалось уменьшение количества ТрI с  $2,31 \pm 0,15$  до  $0,81 \pm 0,02$  нг/мл ( $p < 0,001$ ), у животных, получавших плацебо, также отмечалось снижение уровня ТрI в сыворотке крови (с  $2,31 \pm 0,15$  до  $0,91 \pm 0,01$  нг/мл,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, после введения адреналина на 30-е 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. После лечения атенололом у животных с моделированным некрозом миокарда, при длительном пребывании в условиях высокогорья, показатели кардиоспецифических ферментов приблизились к показателям маркерных ферментов миокарда акклиматизированных кроликов.

Следует отметить, что изменения уровня кардиоспецифических ферментов у акклиматизированных кроликов с моделированным некрозом миокарда, между группами получавших атенолол и плацебо достоверных отличий не имели.

Результаты изучения изменений ЭКГ у кроликов с моделированным некрозом миокарда, получавших атенолол, как в условиях низкогогорья, так и в условиях высокогорья свидетельствовали о положительном влиянии атенолола на функции сердечно - сосудистой системы на фоне катехоламинового некроза миокарда. Это проявлялось в урежении ЧСС, увеличении продолжительности сердечного цикла, восстановлением сегмента S-T, инверсией зубца Т.

Центральную роль в механизме действия атенолола, по-видимому, играет устранение кардиотоксического действия катехоламинов на сердечную мышцу. Блокада  $\beta_1$  – адренорецепторов миокарда приводит к снижению сократимости, угнетению возбудимости водителя ритма, снижению ЧСС, замедлению скорости проведения импульса по проводящей системе сердца.

Как известно, антиишемическая активность препарата включает урежение частоты сердечных сокращений, снижение сократимости миокарда и систолического АД, что приводит к уменьшению работы сердца и снижает его потребность в кислороде [Frishman W.H., 1983]. Кроме того, следует учитывать и антиоксидантные свойства препарата, поскольку под его влиянием происходит улучшение обменных процессов в миокарде путем ингибирования выброса свободных жирных кислот из жировой ткани, вызванного катехоламинами [Opie L.H., 1985; Waagstein F., 2002].

Со стороны системы гемостаза у животных с моделированным некрозом миокарда в условиях низкогогорья, получивших перорально атенолол, отмечалось увеличение количества тромбоцитов с  $263,3 \pm 10,7$  до  $293,8 \pm 2,8 \times 10^9$  /л ( $p < 0,001$ ) и уменьшение их адгезивной способности с  $52,7 \pm 1,1$  до  $49,8 \pm 3,5$  % ( $p < 0,001$ ), удлинение времени агрегации кровяных клеток с  $22,9 \pm 0,7$  до  $33,4 \pm 1,0$  сек. ( $p < 0,001$ ). По тесту Ли-Уайта достоверных изменений не наблюдалось.

По биохимическим показателям коагулограммы отмечались достоверные изменения в сторону гипокоагуляции, отмечалось удлинение времени рекальцификации, каолинового и каолин-кефалинового времени плазмы, уменьшение толерантности плазмы к гепарину.

Результаты исследований показали, что после 14-дневного перорального получения атенолола у экспериментальных животных увеличилось содержание естественного антикоагулянта антитромбина III (с  $19,8 \pm 0,8$  до  $31,4 \pm 0,9$  сек.,  $p < 0,001$ ). Регистрировались отрицательные этаноловый и протамин-сульфатный тесты на продукты деградации фибрина и фибриногена. Отмечалось снижение эуглобулинового фибринолиза с  $454,5 \pm 5$  до  $243,6 \pm 10,1$  мин. ( $p < 0,001$ ).

В условиях высокогорья неадаптированных животных, получивших адреналин, уменьшилось количество тромбоцитов с  $395 \pm 3,0$  до  $193,3 \pm 3,4 \times 10^9$  /л ( $p < 0,001$ ), увеличилась адгезивная активность с  $42,0 \pm 6,4$  до  $65,7 \pm 1,4$  %, ( $p < 0,001$ ). Время агрегации кровяных пластинок сократилось с  $43,3 \pm 6,4$  до  $17,3 \pm 0,6$  сек. ( $p < 0,001$ ). Время свертывания цельной крови уменьшилась с  $10,0 \pm 0,3$  до  $5,6 \pm 0,1$  мин. ( $p < 0,001$ ) в несиликонированных пробирках, а в силиконированных сократилось с  $12,5 \pm 0,3$  до  $7,6 \pm 0,1$  мин. ( $p < 0,001$ ).

О гиперкоагуляционных сдвигах также свидетельствовало укорочение времени рекальцификации плазмы с  $110,6 \pm 2,2$  до  $45,0 \pm 1,6$  сек. ( $p < 0,001$ ), каолинового времени с  $37,1 \pm 1,6$  до  $24,4 \pm 1,1$  сек. ( $p < 0,001$ ), каолин-кефалинового времени с  $46,0 \pm 1,1$  до  $26,1 \pm 1,4$  сек. ( $p < 0,001$ ), протромбинового времени с  $12,8 \pm 0,6$  до  $9,0 \pm 0,2$  сек. ( $p < 0,001$ ), тромбинового времени плазмы с  $14,4 \pm 0,1$  до  $10 \pm 0,2$  сек. ( $p < 0,001$ ).

По данным аутокоагуляционного теста наблюдалось сокращение времени образования плазменного сгустка на 6-й, 8-й, 10-й минутах ( $p < 0,001$ ). Снижалась толерантность плазмы к гепарину с  $12,3 \pm 0,3$  до  $21,5 \pm 0,7$  сек. ( $p < 0,001$ ). Отмечалось угнетение фибринолиза с  $231,9 \pm 15,4$  до  $566,2 \pm 10$  мин. ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у кроликов с моделированным некрозом миокарда в условиях низкогогорья, получавших атенолол, отмечались гипокоагуляционные сдвиги по гемостазу, обусловленные тем, что  $\beta$ -адреноблокаторы при ишемической болезни сердца вызывают торможение адгезии, уменьшение агрегации тромбоцитов, увеличение скорости дезагрегации, снижение чувствительности тромбоцитов к АДФ, прочности образующихся агрегатов [Денисова С.Б., 1995; Bouzamondo A., 2001; Lowes B.D., 2002].

**Кратковременное пребывание в условиях высокогорья.** На 17-й день пребывания в условиях высокогорья, у кроликов, у которых на 3-и сутки пребывания в высокогорье был смоделирован катехоламиновый некроз миокарда, и после этого леченных атенололом в течении 14 суток, по сравнению с животными, не получавшими лечение, отмечалось увеличение количества тромбоцитов с  $193,3 \pm 3,4$  до  $210,1 \pm 6,8 \times 10^9$  /л ( $p < 0,05$ ), снижение адгезии тромбоцитов с  $65,7 \pm 1,4$  до  $61,9 \pm 1,1$  % ( $p < 0,05$ ). Наблюдалось удлинение времени свертывания цельной крови в силиконированной пробирке с  $5,6 \pm 0,1$  до  $6,1 \pm 0,2$  мин. ( $p < 0,01$ ).

По биохимическим показателям коагулограммы отмечались удлинение времени рекальцификации с  $45,0 \pm 1,6$  до  $54,6 \pm 0,9$  сек. ( $p < 0,001$ ) и каолинового времени плазмы крови с  $24,4 \pm 1,1$  до  $30,0 \pm 1,4$  сек. ( $p < 0,01$ ). Было также отмечено увеличение содержания антикоагулянта антитромбина III с  $13,5 \pm 0,3$  до  $15,0 \pm 0,4$  сек. ( $p < 0,05$ ). Отмечалось уменьшение процента положительных этанолового теста с 65% до 25% и протамин-сульфатного теста с 60% до 33% соответственно.

Таким образом, проведенные нами эксперименты показали, что атенолол оказывает благоприятное влияние на систему свертывания крови в период острого течения инфаркта миокарда в условиях кратковременного пребывания в высокогорье, связанное с его гипокоагуляционным эффектом в системе гемостаза.

**30-е сутки в условиях высокогорья.** Состояние системы гемостаза у подопытных кроликов на 30-и сутки пребывания в условиях высокогорья на фоне введения атенолола показало снижение функциональной активности тромбоцитов, которая выражалась статистически значимым уменьшением процента адгезии и удлинением времени агрегации тромбоцитов. Выявлялось удлинение времени свертывания цельной крови в несиликонированной пробирке с  $8,0 \pm 0,2$  до  $9,0 \pm 0,3$  мин. ( $p < 0,01$ ).

После применения атенолола у экспериментальных животных с катехоламиновым кардионекрозом в значительно большей степени, чем у животных, получавших плацебо, уменьшались гиперкоагуляционные сдвиги в гемостазе. Об этом свидетельствуют удлинение времени рекальцификации с  $63,5 \pm 1,6$  до  $100,6 \pm 3,1$  сек., каолинового времени с  $27,0 \pm 1,2$  до  $31,0 \pm 0,6$  сек., каолин-кефалинового времени плазмы с  $27 \pm 0,8$  до  $38,7 \pm 1,0$  сек. ( $p < 0,001$ ), а также времени образования фибринового сгустка на 8-й минуте с  $8,0 \pm 0,2$  до  $9,0 \pm 0,3$  сек. ( $p < 0,05$ ).

Уменьшалась толерантность плазмы к гепарину с  $17 \pm 0,3$  до  $15,1 \pm 0,3$  мин. и возрастала концентрация в крови естественного антикоагулянта - антитромбина III с  $20 \pm 0,8$  до  $52 \pm 1,6$  сек. ( $p < 0,001$ ), при отрицательном этаноловом и протамин-сульфатном тестах на продукты паракоагуляции фибрина и фибриногена в крови. Наряду с этим наблюдалось сокращение эуглобулинового фибринолиза с  $366,6 \pm 16,3$  до  $310 \pm 9,0$  мин. ( $p < 0,001$ ).

Выявленное снижение функциональной активности тромбоцитов, гипокоагуляционные сдвиги в коагуляционном гемостазе, вызванные приемом атенолола связаны, по-видимому, с его антиадренэргической активностью, уменьшением чувствительности к гиперстимуляции симпатической нервной системы.

### *3.5. Изучение эффективности атенолола в сочетании с коэнзимом $Q_{10}$ в профилактике экспериментального кардионекроза в условиях низкогогорья и высокогорья*

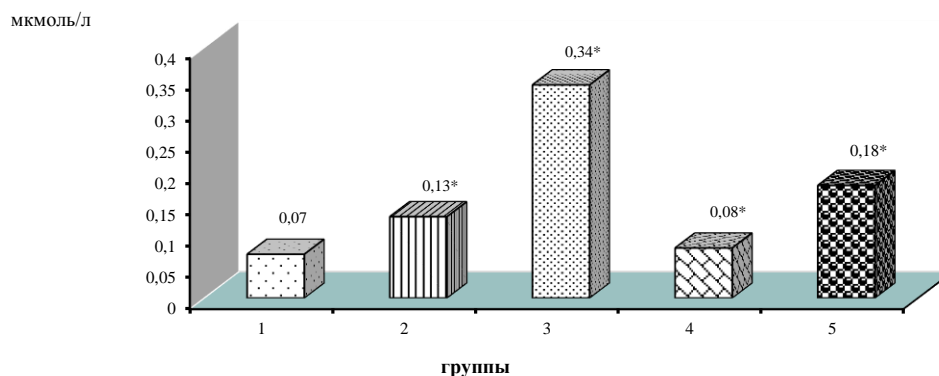
Обследование кроликов, получавших атенолол в сочетании с  $CoQ_{10}$  в условиях низкогогорья выявило снижение уровня АсАТ в сыворотке крови с  $0,25 \pm 0,02$  до  $0,10 \pm 0,003$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). У подопытных кроликов не получивших лечение наблюдалось уменьшение АсАТ с  $0,25 \pm 0,02$  до  $0,13 \pm 0,003$  ( $p < 0,001$ ).

Определение ТрІ в сыворотке крови кроликов после сочетанного введения атенолола и КоQ<sub>10</sub> в низкогорье показало, что количество ТрІ уменьшилось с  $3,77 \pm 1,0$  до  $0,44 \pm 0,009$  нг/мл ( $P < 0,01$ ), а у кроликов получавших плацебо количество ТрІ уменьшилось с  $3,77 \pm 1,0$  до  $1,24 \pm 0,13$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).

**3-сутки в условиях высокогорья.** У животных с моделированным некрозом миокарда и получавших атенолол совместно с КоQ<sub>10</sub> в течение 14 дней отмечалось снижение уровня АсАТ с  $0,34 \pm 0,02$  до  $0,09 \pm 0,006$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Исследование подопытных животных, получавших плацебо, также выявило тенденцию к снижению уровня АсАТ до верхнего предела физиологической нормы (с  $0,34 \pm 0,02$  до  $0,14 \pm 0,007$  мкмоль/л (рис. 5).

Исследование ТрІ в сыворотке крови кроликов после комбинированного введения атенолола и КоQ<sub>10</sub> в условиях высокогорья показало, что его количество уменьшилось с  $4,21 \pm 0,72$  нг/мл до  $0,48 \pm 0,016$  нг/мл. У кроликов, получавших плацебо, количество ТрІ в сыворотке крови сохранялось на достаточно высоком уровне  $3,36 \pm 0,16$  нг/мл ( $p < 0,001$ ).

Итак, на 3-й день пребывания животных в условиях высокогорья, вследствие возможного образования некротических участков в миокарде, как результат воздействия гипоксии и других факторов высокогорья, у животных содержания КФК-МВ фракции и ТрІ в сыворотке крови превышало физиологическую норму по сравнению с контрольной группой.



**Рис. 5. Количество АсАТ в сыворотке крови у контрольных и подопытных кроликов с моделированным кардионекрозом при кратковременном пребывании в условиях высокогорья на фоне сочетанного применения атенолола и КоQ<sub>10</sub>.**

*Примечание<sup>1</sup>:* 1 группа - интактные кролики; 2 группа - неакклиматизированные кролики; 3 группа – кролики с моделированным некрозом миокарда; 4 группа – кролики, получавшие атенолол в сочетании с КоQ<sub>10</sub>; 5 группа – кролики, получавшие плацебо

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

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

После комбинированного лечения атенололом и коэнзимом Q<sub>10</sub> у животных с модельной патологией миокарда отмечалось достоверное снижение уровней внутриклеточных ферментов в сыворотке крови.

Обращает на себя внимание тот факт, что у экспериментальных животных, получавших плацебо в течение 14 дней, в условиях высокогорья наблюдалось снижение уровня АсАТ до верхнего предела физиологической нормы. Такое снижение АсАТ 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).

Определение ТрI в сыворотке крови у кроликов с моделированным некрозом миокарда, получавших плацебо, показало, что количество ТрI оставалось на высоком уровне. Это свидетельствует о дальнейшем развитии некроза миокарда, что также подтверждается результатами функциональных исследований.

Таким образом, анализ полученных результатов наших исследований свидетельствует о том, что комбинированное применение атенолола с КоQ<sub>10</sub> у неадаптированных кроликов с моделированным некрозом миокарда в условиях высокогорья, приводит к улучшению функциональных показателей миокарда.

В результате сочетанного применения атенолола с КоQ<sub>10</sub> уменьшается диспропорция между потребностью и снабжением миокарда кислородом, наблюдается снижение сократимости миокарда, уменьшение частоты сердечных сокращений, проводимости и возбудимости сердечной мышцы. Все это, безусловно, способствует уменьшению размера очага некрозасердечной мышцы.

У животных с моделированным некрозом миокарда, получавших атенолол совместно с КоQ<sub>10</sub> в течение 14 дней отмечалось снижение уровня АсАТ с  $0,17 \pm 0,01$  до  $0,10 \pm 0,003$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). В то же время, исследование подопытных животных, получавших плацебо, также показало снижение уровня АсАТ до верхнего предела физиологической нормы (с  $0,17 \pm 0,01$  до  $0,13 \pm 0,004$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ )).

Исследование ТрI в сыворотке крови кроликов в условиях высокогорья получавших атенолол и коэнзим Q<sub>10</sub>, достоверно уменьшилось ( $p < 0,001$ ), а у животных с кардионекрозом, получавших плацебо, количество ТрI оставалось на высоком уровне. Это свидетельствует о дальнейшем развитии некроза миокарда, что также подтверждается результатами функциональных исследований. Динамика показателей ЭКГ у кроликов с экспериментальным кардионекрозом в низкогорье и в разные периоды после подъема в условия высокогорья на фоне сочетанного введения атенолола и КоQ<sub>10</sub> свидетельствовала о том, что сочетанное воздействие атенолола и КоQ<sub>10</sub>



оказало позитивный эффект, как в низкогорье, так и в высокогорье, что проявилось в уменьшении электрокардиографических признаков инфаркта миокарда. Эти изменения проявлялись в снижении ЧСС, увеличении продолжительности зубца Р, удлинении продолжительности сердечного цикла, увеличении интервалов Q-T и S-T.

Известно, что применение атенолола приводит к блокированию  $\beta_1$ -адренорецепторов сердца, уменьшению стимулированного катехоламинами образования цАМФ из АТФ, снижению внутриклеточного тока  $\text{Ca}^{2+}$ .

Атенолол оказывает отрицательное инотропное и хронотропное действие, т.е. снижает сократимость сердечной мышцы и урежает частоту сердечных сокращений, угнетает проводимость и возбудимость миокарда, что приводит к снижению механической работы сердца и уменьшению потребности в кислороде.

Результаты наших исследований показали, что комбинированный прием атенолола, обладающего вышеуказанными свойствами, с  $\text{KoQ}_{10}$  дает более выраженный фармакологический эффект, так как  $\text{KoQ}_{10}$  выполняет функции переносчика электронов в митохондриях, т.е. участвует в процессах, необходимых для выработки энергии в клетках миокарда.

Со стороны системы гемостаза у животных с моделированным некрозом миокарда в условиях низкогорья получивших перорально атенолол в сочетании с  $\text{KoQ}_{10}$ , отмечалось увеличение количества тромбоцитов с  $263,3 \pm 10,75$  до  $307,5 \pm 8,36 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,001$ ), уменьшение адгезивной способности с  $52,75 \pm 1,1$  до  $47,0 \pm 0,8 \%$  ( $p < 0,001$ ), и удлинение времени агрегации кровяных пластинок с  $22,9 \pm 0,77$  до  $34,3 \pm 0,91$  сек. ( $p < 0,001$ ).

По биохимическим показателям коагулограммы отмечались достоверные изменения в сторону гипокоагуляции, отмечалось удлинение времени рекальцификации с  $63,5 \pm 1,62$  до  $102,5 \pm 2,71$  сек. ( $p < 0,001$ ), каолинового (с  $27,08 \pm 1,20$  до  $31,16 \pm 0,67$  сек.) и каолин-кефалинового ( $26,83 \pm 0,89$  до  $36,33 \pm 1,20$  сек.) времени плазмы ( $p < 0,001$ ). Также уменьшалось толерантность плазмы к гепарину с  $16,83 \pm 0,38$  до  $15,16 \pm 0,20$  мин. ( $p < 0,001$ ).

Было установлено, что после 14-дневного перорального получения атенолола в сочетании с  $\text{KoQ}_{10}$  повысилась активность естественного антикоагулянта - антитромбина III (с  $19,8 \pm 0,8$  до  $31,2 \pm 0,6$  сек. ( $p < 0,001$ )). Регистрировались отрицательный этаноловый и протамин-сульфатный тесты на продукты деградации фибрина и фибриногена. Отмечалось снижение эуглобулинового фибринолиза с  $454,58 \pm 58,0$  до  $311,58 \pm 10,29$  мин ( $p < 0,001$ ).

В противовес этому у животных с моделированным некрозом миокарда, получивших плацебо, по сравнению с группой животных, получавших атенолол в сочетании с коэнзимом  $\text{Q}_{10}$ , наблюдалось резко выраженная гиперкоагуляция как в сосудисто-тромбоцитарном, так и в коагуляционном

гемостазе. Отмечалось уменьшение количества тромбоцитов с  $263,3 \pm 10,75$  до  $289,0 \pm 12,08$   $10^9/\text{л}$  ( $p < 0,001$ ), повышалась адгезивная способность тромбоцитов с  $52,75 \pm 1,14$  до  $62,6 \pm 2,1\%$  ( $p < 0,001$ ), сократилось время агрегация кровяных клеток с  $22,9 \pm 0,77$  до  $17,5 \pm 1,15$  сек. ( $p < 0,001$ ).

Резко сократилось время свертывания цельной крови по Ли-Уайту в несиликонированной (с  $7,83 \pm 0,20$  до  $5,1 \pm 0,24$  мин.) и в силиконированной (с  $10,20 \pm 0,30$  до  $6,8 \pm 0,29$  мин.) пробирках.

Было отмечено укорочение времени рекальцификации плазмы с  $63,5 \pm 1,6$  до  $35,4 \pm 1,6$  сек, сократилось образование фибринового сгустка на 6-й (с  $9,6 \pm 0,2$  до  $7,6 \pm 0,2$  сек.), 8-й (с  $8,0 \pm 0,2$  до  $6,3 \pm 0,3$  сек.) и 10-й (с  $6,4 \pm 0,2$  до  $5,1 \pm 0,3$  сек.) минутах аутокоагуляционного теста.

У неакклиматизированных кроликов с моделированным некрозом миокарда, получавших атенолол в сочетании с  $\text{CoQ}_{10}$ , отмечалось снижение адгезии с  $65,7 \pm 1,4$  до  $59,8 \pm 1,3$  % и агрегации тромбоцитов с  $17,3 \pm 0,6$  до  $22,9 \pm 1,0$  сек. ( $p < 0,001$ ). По биохимическим показателям коагулограммы отмечались удлинение времени рекальцификации с  $45,0 \pm 1,6$  до  $61,25 \pm 2,0$  сек. ( $p < 0,001$ ), и каолинового времени плазмы с  $27,08 \pm 1,2$  до  $31,16 \pm 0,67$  сек. ( $p < 0,001$ ). Отмечались отрицательные этаноловый и протамин-сульфатный тесты ( $p < 0,001$ ).

У акклиматизированных кроликов с моделированным некрозом на фоне введения атенолола в сочетании с  $\text{CoQ}_{10}$  отмечалось снижение адгезии с  $52,7 \pm 1,1$  до  $36,5 \pm 3,1$  % и агрегации тромбоцитов с  $28,8 \pm 1,0$  до  $52,8 \pm 1,6$  сек. ( $p < 0,001$ ), удлинение времени свертывания цельной крови с  $8,0 \pm 0,2$  до  $10,0 \pm 0,4$  мин. в несиликонированной и в силиконированной с  $10,2 \pm 0,3$  до  $12,0 \pm 1,3$  мин. ( $p < 0,001$ ) пробирках. По биохимическим показателям коагулограммы отмечались удлинение времени рекальцификации с  $63,5 \pm 1,6$  до  $108,3 \pm 2,9$  сек. и каолинового с  $27,0 \pm 1,2$  до  $38,1 \pm 1,7$  сек. времени плазмы, а также времени образования фибринового сгустка на 8-й минуте с  $8,0 \pm 0,2$  до  $9,5 \pm 1,2$  сек. ( $p < 0,001$ ). Отмечались отрицательные этаноловый и протамин-сульфатный тесты, при удлинении эулобулинового фибринолиза с  $366,6 \pm 16,3$  до  $280,0 \pm 24,4$  мин. ( $p < 0,001$ ).

Как известно, лечение и профилактика ИБС в настоящее время проводится с учетом состояния сосудистого эндотелия. При этом ряд исследователей пришли к выводу, что эффективность эндотелийпротективного воздействия  $\text{CoQ}_{10}$  зависит от исходной выраженности эндотелиальной дисфункции [Kwong L.K., 2002; Михин, В.П., 2010].

Анализ полученных нами результатов, как и литературные данные, показывает, что коэнзим  $\text{Q}_{10}$  снижает вязкость крови и улучшает кровоток в сердечной мышце [Каленикова Е.И., 2007; Ланкин В.З., 2008; Singh R.B., 1999].

Таким образом, КоQ<sub>10</sub> включенный в комбинированную фармакотерапию больных ССЗ, является эффективным средством лечения, поскольку не только улучшает эндотелиальную функцию, но и дает кардиопротективный эффект благодаря своим выраженным антиоксидантным свойствам и кардиотрофическому действию, играющему значительную роль в энергообеспечении клеток, что особенно важно для больных ССЗ.

У подопытных кроликов, получавших атенолол в сочетании с КоQ<sub>10</sub> в условиях низкогогорья, при морфологическом анализе выявлено, что кардиомиоциты имеют хорошо выраженные ядра и миофибриллы с выраженной поперечной исчерченностью. Признаков дистрофии и некробиоза нет.

У подопытных животных, получавших атенолол в сочетании с КоQ<sub>10</sub> в условиях высокогорья, при морфологическом изучении сердечной мышцы выявлено, что кардиомиоциты увеличены в размере, ядра с хорошо выраженными ядрышками. В миофибриллах выражена поперечная исчерченность.

Таким образом, морфологические исследования миокарда у акклиматизированных кроликов с экспериментальным некрозом миокарда, получавших атенолол в сочетании с коэнзимом Q<sub>10</sub> показали увеличение количества кардиомиоцитов с восстановленными структурами, что увеличивало выживаемость клеток миокарда в условиях ишемии и в итоге ограничивало размер постинфарктной зоны.

### *3.6. Изучение эффективности коэнзима Q<sub>10</sub> в профилактике экспериментального кардионекроза в условиях низкогогорья и высокогорья*

Целью наших исследований в данной главе явилось изучение эффективности коэнзима Q<sub>10</sub> для профилактики экспериментального катехоламинового некроза миокарда кроликов в условиях разных высот Кыргызстана.

Результаты исследования в условиях низкогогорья показали, что у кроликов, получивших КоQ<sub>10</sub> в течение месяца, 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 ( $p < 0,001$ ).

У неакклиматизированных кроликов, получивших КоQ<sub>10</sub>, 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.

У кроликов в условиях низкогогорья после искусственно вызванного катехоламинового некроза миокарда на фоне перорального введения КоQ<sub>10</sub> в течение месяца отмечалось уменьшение количества АсАТ с  $0,25 \pm 0,02$  до  $0,13 \pm 0,004$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ).

На фоне предварительного введения КоQ<sub>10</sub> в течение 30 суток в низкогогорье, у кроликов на 3-и сутки пребывания в условиях высокогорья

отмечалось достоверное уменьшение количества АсАТ с  $0,34 \pm 0,02$  до  $0,16 \pm 0,003$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ) и снижение уровня ТрІ в сыворотке крови с  $3,77 \pm 1,0$  до  $1,13 \pm 0,07$  нг/мл ( $p < 0,01$ ).

Количество ТрІ в сыворотке крови кроликов после введения адреналина в условиях высокогорья достоверно увеличилось с  $0,97 \pm 0,05$  нг/мл до  $4,21 \pm 0,72$  нг/мл. После получения кроликами КоQ<sub>10</sub> в течение 30 суток в низкогорье и при моделировании катехоламинового некроза миокарда наблюдалось снижение уровня ТрІ в сыворотке крови с  $4,21 \pm 0,72$  до  $1,33 \pm 0,07$  нг/мл ( $p < 0,001$ ).

30-дневное профилактическое введение КоQ<sub>10</sub> при катехоламиновом повреждении миокарда в условиях высокогорья достоверно снижало повышенный уровень внутриклеточных ферментов, приводило к меньшей степени проявления некротических изменений в миокарде и улучшению функциональной активности сердца.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что профилактика коэнзимом Q<sub>10</sub> 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.

Результаты наших исследований показали, что положительное влияние профилактического применения КоQ<sub>10</sub> на течение катехоламинового некроза миокарда проявлялось почти в одинаковой степени, как в условиях низкогорья, так и высокогорья. Следовательно, введение КоQ<sub>10</sub> повышает устойчивость сердечной мышцы к повреждающему воздействию экзогенного адреналина.

У кроликов, профилактически получавших КоQ<sub>10</sub> в течение 30 дней в условиях низкогорья при моделировании адреналинового некроза миокарда, по сравнению с группой животных с моделированным некрозом миокарда, не получавшей КоQ<sub>10</sub>, отмечалось достоверное снижение ЧСС ( $p < 0,001$ ). Интервалы между зубцами ST и QT достигли значений физиологической нормы ( $p < 0,001$ ). Было также отмечено увеличение амплитуды зубца Т с  $0,20 \pm 0,02$  до  $0,28 \pm 0,03$  мм ( $p < 0,001$ ).

Анализ показателей ЭКГ у кроликов, которые перед моделированием кардионекроза профилактически получали КоQ<sub>10</sub>, по сравнению с группой животных с моделированным кардионекрозом в условиях высокогорья выявил, что у этой группы животных отмечались позитивные изменения показателей ЭКГ: ЧСС уменьшилось с  $461 \pm 9$  до  $331 \pm 29$  ударов/мин ( $p < 0,001$ ), увеличилась амплитуда зубца R с  $0,51 \pm 0,08$  до  $0,64 \pm 0,08$  мм и зубца Т с  $0,12 \pm 0,02$  до  $0,21 \pm 0,02$  мм ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, введение КоQ<sub>10</sub> животным до моделирования катехоламинового некроза миокарда оказало профилактический эффект, что на

ЭКГ проявлялось снижением признаков деструкции тканей, уменьшением зоны повреждения и др.

Изучение гемостаза у кроликов с моделированным кардионекрозом в условиях низкогогорья, предварительно получивших в течение месяца  $\text{KoQ}_{10}$ , привело к развитию достоверных изменений по показателям сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза в сторону гипокоагуляции.

Далее нами изучались изменения в состоянии системы гемостаза у подопытных животных, профилактически получавших в течение месяца  $\text{KoQ}_{10}$  в дозе 2 мг/кг массы тела в условиях низкогогорья, у которых в последующем был моделирован катехоламиновый некроз миокарда на 3-сутки пребывания в условиях высокогорья. У экспериментальных животных этой группы по сравнению с животными, не получавшими профилактически  $\text{KoQ}_{10}$  отмечалось снижение скорости агрегации кровяных пластинок с  $17,3 \pm 0,6$  до  $21,5 \pm 0,7$  сек. ( $p < 0,001$ ) и процента адгезии тромбоцитов с  $65,7 \pm 1,4$  до  $55,1 \pm 0,6$  % ( $p < 0,001$ ). В то же время наблюдалось повышение количества тромбоцитов в пределах физиологической нормы с  $193,3 \pm 3,4$  до  $215,3 \pm 8,3 \times 10^9$  г/л ( $p < 0,001$ ). Время свертывания цельной крови по тесту Ли-Уайта удлинялось с  $7,6 \pm 0,2$  до  $9,0 \pm 0,1$  мин. ( $p < 0,001$ ). Были также выявлены гипокоагуляционные сдвиги и по биохимическим показателям коагулограммы: удлинение времени рекальцификации плазмы с  $45,0 \pm 1,66$  до  $53,16 \pm 1,48$  сек. ( $p < 0,001$ ), каолин-кефалинового времени с  $26,16 \pm 1,40$  до  $29,08 \pm 1,13$  сек. ( $p < 0,001$ ) и повышение толерантности плазмы к гепарину с  $21,5 \pm 0,78$  до  $16,41 \pm 0,28$  мин. ( $p < 0,001$ ).

Наряду с этим отмечалось повышение активности антитромбина III с  $13,5 \pm 0,3$  до  $22 \pm 1,0$  сек. ( $p < 0,001$ ), снижение эуглобулинового фибринолиза с  $566,2 \pm 10,0$  до  $498,1 \pm 12,2$  мин. ( $p < 0,001$ ) при отрицательном этаноловом и протамин-сульфатном тестах.

Следовательно, профилактическое введение  $\text{KoQ}_{10}$  в дозе 2 мг/кг массы тела в течение 30 дней экспериментальным животным с моделированным кардионекрозом, в период кратковременного пребывания в высокогорье по показателям гемостазиограммы уменьшает проявления гипер-гипокоагуляционной фазы высокогорного тромбогеморрагического синдрома, характеризующейся тромбоцитопенией, усилением адгезии и агрегации кровяных пластинок, гиперкоагуляционными сдвигами в различных фазах свертывания крови и угнетением фибринолиза.

Изучение морфологии миокарда у кроликов показало, что степень выраженности поражения миокарда при моделировании катехоламинового некроза у животных в условиях низкогогорья, профилактически получавших коэнзим  $\text{Q}_{10}$ , в целом, была сравнительно меньше, чем у животных второй группы: в отдельных кардиомиоцитах отмечалось сморщивание ядер и лизис миофибрилл.

В миокарде у подопытных кроликов с моделированным кардионекрозом профилактически получавших КоQ<sub>10</sub>, на 3-и сутки акклиматизации в высокогорье обнаружено, что после введения адреналина с целью воспроизведения экспериментального кардионекроза, в кардиомиоцитах не отмечалось заметных структурных изменений.

Таким образом, профилактическое введение КоQ<sub>10</sub> экспериментальным животным при моделированном катехоламиновом повреждении миокарда в дозе 2 мг/кг массы тела в течение 30 дней, как в условиях низкогогорья, так и в условиях высокогорья, повышает устойчивость сердечной мышцы к повреждающему воздействию экзогенного адреналина, достоверно снижает степень поражения кардиомиоцитов, вызванного дефицитом кислорода в условиях высокогорной гипоксии и токсическим действием адреналина, препятствует прогрессированию некроза сердечной мышцы и развитию осложненного течения инфаркта миокарда.

Полученные в результате проведенных исследований данные являются экспериментально-теоретическим обоснованием возможности использования КоQ<sub>10</sub>, для профилактики некротических повреждений миокарда.

## **ВЫВОДЫ**

1. Разработана адекватная модель экспериментального катехоламинового кардионекроза для кроликов и установлена эффективная доза адреналина 0,025 мг/кг массы тела животного для условий низкогогорья и 0,015 мг/кг – для условий высокогорья.
2. Установлено, что степень развития кардионекроза коррелирует с уровнем кардиоспецифических ферментов: аспаратаминотрансферазы, креатинфосфокиназы и белка – тропонина, электрокардиографическими признаками инфаркта миокарда, развитием ДВС-синдрома, особенно выраженными в условиях высокогорья.
3. Показано, что введение нормодипина кроликам с моделированным некрозом миокарда уменьшает общие реакции организма и местные проявления катехоламинового некроза миокарда как в условиях низкогогорья, так и в условиях высокогорья, особенно при длительном пребывании.
4. Установлено, что сочетанное введение животным с экспериментальным некрозом миокарда нормодипина и КоQ<sub>10</sub> повышает устойчивость миокарда к повреждающему действию экзо- и эндогенного адреналина, препятствует прогрессированию некроза сердечной мышцы, нормализует функциональные показатели работы сердца и гемостаза, как в условиях низкогогорья, так и высокогорья.
5. Установлено, что введение атенолола акклиматизированным кроликам с экспериментальным некрозом миокарда нормализует показатели

кардиоспецифических ферментов, а также функциональные показатели работы сердца и состояние системы гемостаза как в условиях низкогогорья, так и высокогорья.

6. Сочетанное введение атенолола и КоQ<sub>10</sub> экспериментальным животным с моделированным некрозом миокарда в условиях высокогорья улучшает функциональные показатели миокарда, препятствует увеличению размеров очага некроза и нормализует показатели свертываемости крови как в низкогорье, так и в высокогорье.
7. Снижение уровня маркерных ферментов АсАТ, КФК-МВ, ТрI, позитивные изменения показателей ЭКГ и гемостаза у животных с моделированным кардионекрозом, обусловленные профилактическим введением КоQ<sub>10</sub>, является экспериментально-теоретическим обоснованием возможности использования КоQ<sub>10</sub> для профилактики некротических повреждений миокарда, как в условиях низкогогорья, так и высокогорья.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Разработанная экспериментальная модель катехоламинового кардионекроза с уточненными дозировками введения адреналина гидрохлорида для условий низкогогорья (0,025 мг/кг) и высокогорья (0,015 мг/кг) может быть рекомендована для экспериментальных исследований при изучении различных патологических состояний и изучении действия лекарственных препаратов в условиях модельной патологии.

Выявленные особенности действия лекарственных препаратов в низкогорье и высокогорье, в частности нормодипина, атенолола, КоQ<sub>10</sub> и их сочетанного использования, должны учитываться при медикаментозной терапии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, проживающих в Кыргызстане в условиях разных высот.

### **Список опубликованных работ по теме диссертации**

1. **Махмудова, Ж.А.** Влияние нормодипина на гемостаз при катехоламиновом кардионекрозе в условиях высокогорья [Текст] / Ж.А. Махмудова, А. Султанов, М. Фаравана, Ю. Яицкая // Здравоохранение Кыргызстана. - 2009. - № 3. - С. 78-81.
2. **Махмудова, Ж.А.** Особенности изменения уровней кардиоспецифических маркеров в сыворотке крови кроликов [Текст] / Ж.А. Махмудова, А.А. Алдашев, А.А. Зурдинов // Известия НАН КР. - 2010. - № 4. - С. 89-92.
3. **Махмудова, Ж.А.** Состояние системы гемостаза у кроликов при моделировании катехоламинового кардионекроза в условиях высокогорья [Текст] / Ж.А. Махмудова, А.А. Алдашев, А.А. Зурдинов // Наука и новые технологии. - 2011. - № 2. - С. 111-114.
4. **Махмудова, Ж.А.** Эффективность применения коэнзима Q<sub>10</sub> в профилактике инфаркта миокарда в эксперименте [Текст] / Ж.А. Махмудова, А.К.

- Баатырбекова, Кубанычбек уулу Н., А. Алдаярова // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. - 2011. - № 2. - С. 13-17.
5. **Махмудова, Ж.А.** Изменения уровней кардиоспецифических маркеров в разные периоды акклиматизации при катехоламиновом некрозе миокарда в эксперименте [Текст] / Ж.А. Махмудова, М. Фаравана, А. Исаева, У. Омуркулов и др. // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. - 2011. - № 3 - С. 50-54.
  6. **Махмудова, Ж.А.** Состояние системы гемостаза при катехоламиновом повреждении миокарда в условиях кратковременной адаптации к высокогорью на фоне введения нифедипина [Текст] / Ж.А. Махмудова // Известия ВУЗов. - 2011. - № 3. - С. 93-97.
  7. **Махмудова, Ж.А.** Влияние нормодипина на систему гемостаза при экспериментальном моделировании катехоламинового кардионекроза [Текст] / Ж.А. Махмудова // Наука и новые технологии. - 2011. - № 4. - С. 114-118.
  8. **Махмудова, Ж.А.** Профилактика инфаркта миокарда коэнзимом Q<sub>10</sub> при кратковременном пребывании животных в условиях высокогорья в эксперименте [Текст] / Ж.А. Махмудова // Известия ВУЗов. - 2011. - № 6. - С. 73-76.
  9. **Махмудова, Ж.А.** Особенности течения катехоламинового некроза миокарда в разные периоды акклиматизации [Текст] / Ж.А. Махмудова // Наука и новые технологии. - 2012. - № 2. - С. 64-68.
  10. **Махмудова, Ж.А.** Состояние системы гемостаза на фоне применения атенолола при катехоламиновом кардионекрозе в условиях высокогорья [Текст] / Ж.А. Махмудова, Д. Шамыралиев, А.Т. Токтобекова, Алайбеккызы Г. // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. - 2012. - № 2. - С. 69-74.
  11. **Махмудова, Ж.А.** Влияние нормодипина на течение острого инфаркта миокарда в условиях высокогорья в эксперименте [Текст] / Ж.А. Махмудова, А.А. Алдашев, А.А. Зурдинов // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. - 2012. - Том 1. - № 3. - С. 33-38.
  12. **Махмудова, Ж.А.** Течение катехоламинового некроза миокарда на фоне применения атенолола в условиях высокогорья в эксперименте [Текст] / Ж.А. Махмудова // Наука и новые технологии. - 2012. - № 4. - С. 77-82.
  13. **Махмудова, Ж.А.** Течение катехоламинового некроза миокарда животных на фоне профилактики КоQ<sub>10</sub> в условиях разных высот Кыргызстана [Текст] / Ж.А. Махмудова // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. - 2012. - № 4. - С. 105-110.
  14. **Махмудова, Ж.А.** Течение катехоламинового некроза миокарда на фоне комбинированного применения нормодипина и коэнзима Q<sub>10</sub> при кратковременном пребывании животных в горах [Текст] / Ж.А. Махмудова, А.А. Алдашев, А.А. Зурдинов // Наука и новые технологии. - 2013. - № 1. - С. 89-92.



15. **Махмудова, Ж.А.** Моделирование катехоламинового некроза миокарда у кроликов в условиях низкогогорья [Текст] / Ж.А. Махмудова // Вестник ЮКГФА (Шымкент). - 2013. - № 32 (63). - С. 2-5.
16. **Махмудова, Ж.А.** Изменения уровней кардиоспецифических ферментов у акклиматизированных животных с моделированным некрозом миокарда на фоне применения атенолола в условиях высокогорья и низкогогорья [Текст] / Ж.А. Махмудова // Вестник ЮКГФА (Шымкент). - 2013. - № 32 (63). - С. 6-10.
17. **Махмудова, Ж.А.** Состояние системы гемостаза у кроликов с моделированным катехоламиновымкардионекрозом в разные периоды акклиматизации к высокогорью [Текст] /Ж.А. Махмудова, А.А. Зурдинов // Здоровоохранение Дальнего Востока. - 2013. - № 2. - С. 21-23.
18. **Махмудова, Ж.А.** Течение катехоламинового некроза миокарда в условиях разных высот и его фармакопрофилактика коэнзимом Q<sub>10</sub> [Текст] / Ж.А. Махмудова // Бишкек: Салам, 2013.-130 с.
19. **Махмудова, Ж.А.** Состояние системы гемостаза у кроликов с катехоламиновым некрозом миокарда на фоне профилактики КоQ<sub>10</sub> в условиях высокогорья в эксперименте [Текст] / Ж.А. Махмудова // Известия ВУЗов. - 2013. - № 3. - С. 78-80.
20. **Махмудова, Ж.А.** Влияние комбинированного применения нормодипина и КоQ<sub>10</sub> на течение катехоламинового некроза миокарда при длительном пребывании животных в условиях высокогорья [Текст] / Ж.А. Махмудова // Наука и новые технологии. - 2013. - № 4. -С. 104-107.
21. **Махмудова, Ж.А.** Влияние комбинированного применения атенолола и КоQ<sub>10</sub> на течение катехоламинового некроза миокарда при длительном пребывании животных в условиях высокогорья [Текст] / Ж.А. Махмудова // Вестник Ош ГУ. - 2014. - № 1. - С. 101-106.
22. **Махмудова, Ж.А.** Течение катехоламинового некроза миокарда на фоне комбинированного применения атенолола и коэнзима Q<sub>10</sub> при кратковременном пребывании животных в условиях высокогорья [Текст] / Ж.А. Махмудова, А.А. Алдашев, А.А. Зурдинов // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. -2014. - № 1. - С. 71-76.
23. **Махмудова, Ж.А.** Состояние системы гемостаза у кроликов с катехоламиновым некрозом миокарда на фоне приема КоQ<sub>10</sub> в эксперименте [Текст] / Ж.А. Махмудова, И.К. Каримова // Вестник Ош ГУ. - 2014. - № 4. - С. 46-49.
24. **Махмудова, Ж.А.** Влияние комбинированного применения нормодипина и КоQ<sub>10</sub> на течение катехоламинового некроза миокарда в условиях высокогорья [Текст] / Ж.А. Махмудова // Вестник ЮКГФА (Шымкент). - 2015. - № 2 (71).Приложение 2. - С. 21-27.

25. **Махмудова, Ж.А.** Течение катехоламинового кардионекроза у животных, акклиматизированных к высокогорью, на фоне монотерапии атенололом и в комбинации атенолола с коэнзимом Q<sub>10</sub> [Текст] / Ж.А. Махмудова // Проблемы современной науки и образования. – Иваново (Россия). - 2016. - № 01 (43). - С. 54-59.
26. **Махмудова, Ж.А.** Динамика показателей ЭКГ у кроликов с катехоламиновым некрозом миокарда в условиях разных высот [Текст] / Ж.А. Махмудова // Проблемы современной науки и образования. – Иваново (Россия). – 2016. - № 01 (43). - С. 59-62.
27. Моделирование катехоламинового некроза миокарда у кроликов в условиях высокогорья [Текст] / Ж.А. Махмудова // Academy. – Иваново (Россия) - 2016. - № 1. - С. 5-8.
28. **Махмудова, Ж.А.** Состояние системы свертывания крови у животных с моделированным кардионекрозом на фоне профилактики КоQ<sub>10</sub> в условиях высокогорья [Текст] / Ж.А. Махмудова, З.М. Айдарбекова, А.А. Айдарбекова // Проблемы современной науки и образования. – Иваново (Россия). - 2016. - № 02 (44). - С. 68-73.
29. **Махмудова, Ж.А.** Состояние системы гемостаза у неакклиматизированных к высокогорью кроликов с моделированным некрозом миокарда на фоне применения нормодипина в комбинации с КоQ<sub>10</sub> [Текст] / Ж.А. Махмудова, З.М. Айдарбекова, А.А. Айдарбекова // Научный журнал. – 2016. - № 1 (2). - С. 5-9.
30. **Махмудова, Ж.А.** Динамика показателей ЭКГ у акклиматизированных к высокогорью кроликов с моделированным некрозом миокарда на фоне применения атенолола [Текст] / Ж.А. Махмудова // Научный журнал – Иваново (Россия) - 2016. - № 2 (3). - С.6-9.

## РЕЗЮМЕ

**диссертации Махмудовой Ж. А. на тему «Кардиоспецифические ферменты – как маркеры особенностей течения кардионекроза в условиях высокогорья и научное обоснование его фармакотерапии в эксперименте» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 03.01.04 – биохимия; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология**

**Ключевые слова:** кардиоспецифические ферменты, гемостаз, морфология миокарда, инфаркт миокарда, антагонисты кальция, β-адреноблокаторы, КоQ<sub>10</sub>.

**Объект исследования:** кролики породы «шиншилла» массой 2,5-3 кг.

**Предмет исследования** - течение экспериментального кардионекроза в условиях разных высот, его лечение и профилактика с использованием атенолола, нормодипина и КоQ<sub>10</sub> в монотерапии и в комбинациях.

**Цель исследования:** изучение особенностей течения и экспериментальное обоснование медикаментозных методов лечения и профилактики катехоламинового кардионекроза в условиях низко- и высокогорья.

**Методы исследования:** биохимические, патофизиологические, фармакологические, гистологические и морфологические, статистические.

**Научная новизна.** Впервые разработана модель экспериментального катехоламинового некроза миокарда у кроликов в условиях разных высот и определены уровни АсАТ, Тр1 и кардиоспецифического фермента КФК – МВ, которые являются маркерами разрушения клеток миокарда при кардионекрозе в условиях высокогорья. Получены новые данные об особенностях динамики активности маркерных ферментов, изменений системы гемостаза и функциональных особенностях сердечно-сосудистой системы на фоне экспериментального некроза миокарда в условиях разных высот.

**Результаты исследования.** Разработана модель экспериментального кардионекроза у животных, адекватная естественному некрозу при стрессовом состоянии и приемлемая для разработки методов лечения и профилактики. Установлено, что динамика уровней кардиоспецифических ферментов АсАТ, КФК-МВ и ТрI характеризуют степень повреждения сердечной мышцы при моделировании некроза миокарда в условиях низкогогорья и высокогорья. Нормодипин, атенолол, а также их сочетание с КоQ<sub>10</sub> повышают устойчивость миокарда к повреждающему действию экзо- и эндогенного адреналина, нормализуют функциональные показатели работы сердца и гемостаза, как в условиях низкогогорья, так и высокогорья. КоQ<sub>10</sub> обладает профилактическим действием при моделировании экспериментального кардионекроза в условиях низкогогорья и высокогорья.

**Область применения:** биохимия, фармакология, здравоохранение.

**Ж.А.Махмудованын “Кардиоспецификалык ферменттер – бийик тоолуу шартта кардионекроздун жүрүү өзгөчөлүгүнүн маркери жана анын тажрыйбадагы фармакотерапиясынын илимий негиздемеси катары” - деген темадагы 03.01.04 - биохимия; 14.03.06 – фармакология, клиникалык фармакология адистиктери боюнча биология илимдеринин доктору илимий даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын**

## **РЕЗЮМЕСИ**

**Ачкыч сөздөр:** кардиоспецификалык ферменттер, гемостаз, миокарддын морфологиясы, миокарддын некрозу, кальцийдин антагонисти,  $\beta$  – адреноблокаторлор, КоQ<sub>10</sub>.

**Изилдөөнүн объектиси:** “шиншилла” породасындагы коёндор, салмагы 2,5-3 кг.

**Изилдөөнүн предмети** – ар түрдүү бийиктиктеги шартта тажрыйбадагы кардионекроздун жүрүшү, аны атенолол жана атенололду КоQ<sub>10</sub> менен

комбинациясы, нормодипин жана  $\text{CoQ}_{10}$  колдонуу аркылуу дарылоо жана алдын алуу.

**Изилдөөнүн максаты:** катехоламиндүү кардионекрозду жапыз жана бийик тоолуу шарттарда дарылоонун жана алдын алуунун жүрүшүнүн өзгөчөлүктөрүн жана медикаменттик методдорунун тажрыйбалык негиздерин изилдөө.

**Изилдөөнүн методдору:** биохимиялык, патофизиологиялык, фармакологиялык, гистологиялык жана морфологиялык, статистикалык.

**Илимий жаңылыгы.** Алгачкы ирет ар түрдүү бийиктиктеги шарттарда коёндордун миокардынын тажрыйбадагы катехоламиндүү некрозунун модели иштелип чыкты жана бийик тоолуу шартта кардионекроз болгондо миокарддын клеткаларынын бузулушунун кардиоспецификалык маркери болгон АсАТ, ТрI жана КФК-МВ-фракциясынын деңгээлдери аныкталды. Маркердик ферменттердин активдүүлүгүнүн динамикасынын өзгөчөлүктөрү, ар түрдүү бийиктиктеги шарттарда гемостаз системасынын өзгөрүшү жана миокарддын тажрыйбадагы некрозунун фонундагы жүрөк-кан тамыр системасынын функционалдык өзгөчөлүктөрү жана дарылоо жөнүндө жаңы маалыматтар алынды.

**Изилдөөнүн натыйжалары.** Дарылоонун жана алдын алуунун методдорун иштеп чыгуу үчүн ыңгайлуу жана жаныбарлардын гипоксия абалындагы табигый некрозуна шайкеш болгон тажрыйбадагы кардионекроздун модели иштелип чыкты. АсАТ, КФ-МВ жана ТрI кардиоспецификалык ферменттеринин деңгээлинин динамикасы жапыз жана бийик тоолуу шарттарда миокарддын некрозун моделдөөдө жүрөк булчуңдарынын жабыркашынын даражасын мүнөздөй тургандыгы тастыкталды. Нормодипин, атенолол, ошондой эле алардын  $\text{CoQ}_{10}$  менен болгон айкалышы экзо- жана эндогендүү адреналиндин талкалоочу таасирине миокарддын туруктуулугун жогорулатат, жапыз тоолуу дагы, бийик тоолуу дагы шарттарда жүрөктүн жана гемостаздын иштешинин функционалдык көрсөткүчтөрүн нормага келтирет.  $\text{CoQ}_{10}$  жапыз жана бийик тоолуу шарттарда тажрыйбадагы кардионекроздун өсүшүнүн алдын алуу касиетине ээ.

**Колдонуу чөйрөсү:** биохимия, фармакология, саламаттык сактоо.

## SUMMARY

**of thesis of Makmudova Zh. A. on the theme ‘Cardiospecific enzymes as markers of features flow of cardionecrosis in high altitude conditions and scientific justification of its pharmacotherapy’ for the degree of doctor of biological sciences on specialties 03.01.04 – biochemistry; 14.03.06 – pharmacology, clinical pharmacology**

**Key words:** cardiospecific enzymes, hemostasis, morphology of myocard, calcium antagonists,  $\beta$ -adrenergic blockers,  $\text{CoQ}_{10}$ .

**Objects of research:** chinchilla rabbits weighing 2.5-3 kg.

**Subject of research:** flow of cardioneclerosis in conditions of different heights, its treatment and prevention by using atenolol, normodipin and CoQ<sub>10</sub> in monotherapy and in combinations.

**Objective of research:** to study features of course and experimental justification of medicamentous methods of treatment and prevention of catecholamine cardioneclerosis in conditions of low and high altitudes.

**Methods of research:** biochemical, pathophysiological, pharmacological, histological and morphological, statistical.

**Scientific novelty.**

For the first time, the model of experimental myocardial catecholamine necrosis in rabbits in conditions of different heights has been developed and levels of AST, troponin 1 and cardiospecific enzyme, creatine kinase, MB form, have been determined, which are markers of destruction of myocardial cells during cardioneclerosis at high altitude. New data on features of dynamics of activities of marker enzymes, changes of hemostasis system and functional features of cardiovascular system in experimental necrosis of myocardium in conditions of different heights have been obtained.

**Results of research.** The model of experimental cardioneclerosis in animals has been developed, which is adequate to natural necrosis under stress and acceptable for developing methods of treatment and prevention. It was found that changes in levels of cardiospecific enzymes AST, CF and Troponin A characterize the degree of damage of heart muscle in simulation of myocardial necrosis in conditions of low and high altitudes. Normodipin, atenolol, as well as their combination with CoQ<sub>10</sub> increase myocardial resistance to damaging effects of exo- and endogenous adrenaline, normalize functional performance of heart and hemostasis, both in conditions of low and high altitudes. CoQ<sub>10</sub> has a preventive effect in development of experimental cardioneclerosis in conditions of low and high altitudes.

**Fields of application:** biochemistry, pharmacology, health care.

---

**Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»**  
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 92. Тираж 120 экз.