

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

На правах рукописи
УДК 612.084+616.127

Таалайбекова Мээрим Таалайбековна

**ВЛИЯНИЕ МИЛДРОНАТА НА МЕТАБОЛИЗМ МИОКАРДА
У ЖИВОТНЫХ С КАТЕХОЛАМИНОВЫМ
КАРДИОНЕКРОЗОМ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ И ПРИ
ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕАДАПТАЦИИ К НИЗКОГОРЬЮ**

03.01.04 – биохимия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор биологических наук, доцент
Махмудова Жылдыз Акматовна

Бишкек – 2022

СОДЕРЖАНИЕ

| | | |
|---|---|-----------|
| ПЕРЕЧЕНЬ СКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ | | 4 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | | 5 |
| Глава 1 | Характеристика заболеваний сердечно - сосудистой системы в процессе адаптации к высокогорью с последующей реадаптацией и разработка методов их лечения (обзор литературы)..... | 13 |
| | 1.1. Болезни сердечно-сосудистой системы и высокогорье: нерешенные проблемы адаптации и реадаптации..... | 13 |
| | 1.2. Катехоламиновый некроз миокарда: патогенез и факторы риска. Критерии диагностики некроза миокарда | 20 |
| | 1.2.1. Морфологические критерии диагностики некроза миокарда..... | 27 |
| | 1.2.2. Биохимические лабораторные показатели диагностики некроза миокарда..... | 28 |
| | 1.2.3. Новые сывороточные маркеры поражения миокарда при сердечно-сосудистых заболеваниях..... | 30 |
| | 1.3. Современное представление о лечебных эффектах препаратов, предшественников гамма-бутиробетаина и мельдония, применяемых при заболеваниях сердца..... | 34 |
| Глава 2 | Материалы и методы исследований | 43 |
| | 2.1. Предмет, объекты и дизайн исследований..... | 43 |
| | 2.2. Материалы и методы экспериментальной части исследования | 45 |
| | 2.3. Статистические методы..... | 48 |

| | | | |
|---------------------------------------|---|--|------------|
| | | | |
| Глава 3 | Оценка структурно-функционального состояния сердечной мышцы крыс с моделированным некрозом миокарда в условиях низкогорья, высокогорья в процессе реадaptации и на фоне применения милдроната | | 50 |
| 3.1. | Модель экспериментального катехоламинового некроза миокарда у крыс в процессе адаптации к высокогорью и реадaptации | | 50 |
| 3.2. | Изменения уровня показателей биомаркеров повреждения миокарда крыс в сравниваемых экспериментальных группах в условиях низкогорья и в разные периоды высокогорной адаптации с последующей реадaptацией на фоне применения милдроната..... | | 54 |
| 3.3. | Морфологические изменения миокарда у крыс с моделированным некрозом миокарда в условиях низкогорья и в разные периоды высокогорной адаптации с последующей реадaptацией на фоне применения милдроната..... | | 70 |
| 3.4. | Влияние милдроната на динамику уровня лактата и показателей электролитного состава крови в сравниваемых экспериментальных группах в условиях низкогорья, высокогорья и в процессе реадaptации..... | | 82 |
| 3.5. | Влияние милдроната на динамику липидного спектра и показателей перекисного окисления липидов у крыс в условиях низкогорья, высокогорья и в процессе реадaptации..... | | 98 |
| 3.6. | Заключение по 3 главе..... | | 116 |
| ВЫВОДЫ..... | | | 120 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | | | 122 |

| | |
|--|------------|
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ..... | 123 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ..... | 147 |

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | | |
|-----------------|---|---|
| АсАТ | - | аспартатаминотрансфераза |
| АТФ | - | аденозинтрифосфорная кислота |
| АОС | - | антиоксидантная система |
| БСЖК | - | белок, связывающий жирные кислоты |
| ВОЗ | - | Всемирная организация здравоохранения |
| ГБ | - | гипертоническая болезнь |
| ИМ | - | инфаркт миокарда |
| ИБС | - | ишемическая болезнь сердца |
| КФК | - | креатинфосфокиназа |
| КР | - | Кыргызская Республика |
| КФК - МВ | - | сердечная форма креатинфосфокиназы |
| ЛП | - | лекарственный препарат |
| ЛПНП | - | липопротеины низкой плотности |
| ЛПВП | - | липопротеины высокой плотности |
| ОИМ | - | острый инфаркт миокарда |
| ОКС | - | острый коронарный синдром |
| ПОЛ | - | перекисное окисление липидов |
| РААС | - | ренин-ангиотензин-альдостероновая система |
| СЖК | - | свободные жирные кислоты |
| СРО | - | свободно-радикальное окисление |
| ССЗ | - | Сердечно-сосудистые заболевания |
| ТрТ | - | сердечный тропонин Т |
| ХСН | - | хроническая сердечная недостаточность |
| ЧСС | - | частота сердечных сокращений |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

В условиях физиологической нормы основная функция сердечно-сосудистой системы заключается в адекватном обеспечении текущих потребностей органов и тканей в кровоснабжении. При этом уровень кровообращения определяется деятельностью сердца, тонусом сосудов и состоянием крови (ее общей и циркулирующей массой, а также реологическими свойствами). Нарушение функции сердца, сосудистого тонуса или изменения в системе крови могут привести к недостаточности кровообращения.

Под недостаточностью кровообращения понимают состояние, при котором сердечно-сосудистая система не обеспечивает потребности тканей и органов в кровоснабжении – доставке к ним с кровью кислорода и субстратов метаболизма, а также транспорта от тканей углекислого газа и метаболитов. Наиболее частой причиной недостаточности кровообращения является расстройство функций сердечно-сосудистой системы. Несмотря на наметившуюся в последние годы тенденцию к снижению показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, они по-прежнему занимают первое место среди причин инвалидизации и смерти современного человека. Высокий уровень заболеваемости и летальности от болезней сердечно-сосудистой системы в значительной мере определяется широкой распространенностью различных форм патологии сердца и прежде всего ишемической болезни (ИБС).

Главной причиной смерти в мире, по-прежнему, остаются болезни сердца, причем от них умирает все больше людей. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2019 году в результате сердечно-сосудистых заболеваний скончалось на 2 миллиона человек больше, чем в 2000 году, и сердечно-сосудистые заболевания являются причиной 16 процентов

всех смертей в мире. При этом отмечается, что число смертельных случаев в результате болезней сердца за последние 20 лет в Европейском регионе сократилось на 15 процентов [1].

Так, в Российской Федерации в 2020 году в структуре смертности болезни системы кровообращения занимали первое место с долей 46,2%, на втором месте – смертность от новообразований, на третьем – от внешних причин. За ними идут болезни нервной системы, органов пищеварения и органов дыхания [2].

В Кыргызстане ССЗ по показателю смертности также давно стоят на первом месте, они являются причиной смерти более половины умерших за год граждан нашей страны. По данным Национального статистического комитета Кыргызской Республики в общем числе умерших по причинам смерти в январе-мае 2020 года на болезни системы кровообращения пришлось более половины случаев (54 процента), новообразования - 13 процентов, внешние причины смерти и болезни органов дыхания – по 6 процентов [3].

К числу основных факторов риска, определяющих высокий уровень заболеваемости и смертность от ССЗ, относят частые, повторные стрессорные эпизоды с выраженной эмоционально негативной «окраской», хроническую гиподинамию, интоксикацию алкоголем, курение, потребление большого количества чая, кофе и других «бытовых допингов», некачественное питание и переизбыток с развитием избыточной массы тела. Всего на сегодняшний день называют более 50 факторов риска, существенная роль которых в возникновении болезней сердца и сосудов четко установлена. Приведенные факты свидетельствуют о том, что борьба с ССЗ является одной из важнейших не только медико-биологических, но и социальных задач человечества.

Кыргызстан - горная страна, 50% её территории находится на высоте от 1000 до 3000 м, 30% - выше 3000 м. над уровнем моря. В связи с активным освоением новых регионов, включая и высокогорье, постоянно увеличивается количество людей, временно или постоянно перемещающихся в высокогорные районы. Это люди, работающие на высокогорных рудниках, строительстве

дорог и гидроэлектростанций. Кроме того, развитие внутреннего и международного туризма также увеличивает число людей, посещающих высокогорные районы на относительно короткие сроки, а затем возвращающихся в места своего привычного обитания.

Перемещения человека в условиях высокогорья приводят к напряжению функциональных систем организма, связанных с высотными (гипоксическими) перепадами. В результате несоответствия между объемом выполняемой сердцем работы и снабжением миокарда кислородом, резко возрастает риск развития ишемических поражений миокарда.

Следовательно, необходимо дальнейшее изучение не только путей и способов медикаментозной терапии инфаркта миокарда, но и лекарственных средств (ЛС), способствующих восстановлению функциональной активности сердечной мышцы и улучшающих метаболические процессы в миокарде на клеточном уровне.

Несмотря на значительное число работ, посвященных проблемам адаптации к гипоксии [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14] в литературе мало освещены вопросы особенностей течения патологии сердечно-сосудистой системы организма, возвращенного в равнинные (низкогорные) условия после пребывания в горах.

При этом следует учесть, что эффективность многих лекарственных препаратов (ЛП) в условиях горного климата может значительно отличаться от их воздействия на организм в условиях равнины [15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22].

Все эти факторы определяют необходимость разработки соответствующих мер по предупреждению нежелательного воздействия факторов высокогорья и обеспечения быстрой реадаптации организма к условиям привычного обитания. Одним из таких подходов является метод фармакологической поддержки метаболизма миокарда в условиях высокогорья и при реадаптации к низкогорью.

В доступной нам литературе мы нашли единичные работы, где исследовались особенности течения патологии сердечно-сосудистой системы при реадaptации к низкогорью [23, 24].

Из вышеизложенного следует, что изучение особенностей течения ССЗ при реадaptации к условиям низкогорья после пребывания в высокогорье и их фармакотерапия и фармакопрофилактика представляет значительный теоретический и практический интерес для здравоохранения Кыргызской Республики. Поскольку в условиях высокогорья, в первую очередь, от недостатка страдает сердечно-сосудистая система, представляется целесообразным изучить влияние милдроната на метаболизм миокарда в условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами, основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями

Работа выполнена в рамках темы научно - исследовательской работы кафедры биохимии с курсом общей и биоорганической химии им. А.Дж. Джумалиева КГМА им. И.К. Ахунбаева «Влияние L- аргинина, L-карнитина и милдроната на показатели метаболизма и гемостаза при экспериментальном некрозе миокарда у крыс в условиях средне - и высокогорья».

Цель исследования. Изучить биохимические показатели метаболизма и картину морфологических изменений миокарда на фоне применения милдроната у крыс с катехоламиновым некрозом миокарда в разные сроки пребывания в условиях высокогорья и последующей реадaptацией к низкогорью.

Задачи исследования

1. Исследовать уровни кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда - аспаратамнотрансферазы (АсАТ), креатинфосфокиназы (КФК), белка тропонина Т (ТрТ), белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК) в крови у животных до и после моделирования некроза миокарда, и на фоне

применения милдроната в разные сроки пребывания условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью.

2. Определить фракции липопротеинов, холестерина, лактата и содержание ионов K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} в крови животных до и после моделирования некроза миокарда на фоне применения милдроната в разные сроки пребывания в горах и после возвращения в низкогорье.
3. Определить продукты перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид, каталаза) в крови животных до и после моделирования некроза миокарда, и на фоне применения милдроната в разные сроки пребывания в условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью.
4. Изучить картину морфологических изменений миокарда у животных до и после моделирования некроза миокарда, и на фоне применения милдроната в разные сроки пребывания в условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью.

Научная новизна работы

Получены новые данные о состоянии метаболизма сердечной мышцы при экспериментальном некрозе миокарда у крыс в условиях средне - и высокогорья и при реадaptации к низкогорью.

Выявлено положительное влияние милдроната на биохимические показатели метаболизма (липидный, углеводный и электролитный обмен) и морфологическую структуру миокарда у крыс с экспериментальным катехоламиновым некрозом в разные сроки пребывания в условиях высокогорья и последующей реадaptацией в низкогорье.

Практическая значимость полученных результатов

Полученные результаты проведенных экспериментальных исследований дополняют и расширяют имеющиеся научные данные по фармакодинамике милдроната. Теоретические положения настоящей работы обосновывают особенности течения модельной патологии и возможности использования милдроната для лечения ишемической болезни сердца и

инфаркта миокарда человека и животных в условиях высокогорья и после перемещения их в низкогорье (реадаптации).

Полученные данные по оценке эффективности милдроната при экспериментальном кардионекрозе в горах и при реадаптации к низкогорью могут служить основанием для коррекции медикаментозных подходов лечения патологии сердца в клинической высокогорной медицине.

Полученные научные данные внедрены и используются в учебном процессе на кафедре биохимии КГМА им. И.К. Ахунбаева в качестве информационного материала.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Биохимические и морфофункциональные изменения миокарда у крыс, характерные для катехоламинового некроза миокарда, могут быть получены путём комбинации экспериментального моделирования некроза миокарда с введением адреналина и воздействием стрессовых условий высокогорья.
2. Динамика показателей кардиоспецифических ферментов АсАТ, КФК, БСЖК и ТрI является маркером, достоверно отражающим степень повреждения миокарда при моделировании некроза у крыс в разные периоды адаптации к высокогорью и реадаптации к низкогорью.
3. Милдронат (мельдоний) повышает устойчивость миокарда к повреждающему действию экзо- и эндогенного адреналина, нормализует липидный и электролитный виды обмена, препятствует прогрессированию некроза сердечной мышцы как в условиях адаптации к высокогорью, так и при реадаптации к низкогорью.
4. Милдронат оказывает благоприятное влияние на углеводный обмен, снижая концентрацию лактата крови у животных с катехоламиновым кардионекрозом в разные периоды адаптации и реадаптации свидетельствует о снижении уровня тканевой гипоксии.

Личный вклад соискателя

Автор непосредственно выполнила все этапы диссертационной работы: анализ и обобщение данных научной литературы по теме исследования, планирование исследования, набор фактического материала, проведение экспериментальных исследований, подготовка биоматериала для морфологического исследования, статистическая обработка, обобщение и интерпретация данных собственных исследований, подготовка статей и докладов и окончательное оформление диссертационной работы.

Имеется заключение Этического комитета Национального хирургического центра им. М.М. Мамакеева Министерства здравоохранения КР о том, что выполнение диссертационной работы Таалайбековой М.Т. на тему «Влияние милдроната на метаболизм миокарда у животных с катехоламиновым кардионекрозом в условиях высокогорья и при последующей реадаптации к низкогорью» соответствует этическим нормам, принятым для данного типа исследований (протокол № 4 от 09.02.18 г.).

Апробация результатов исследования

Результаты исследований доложены и обсуждены на: Международной научно-практической онлайн конференции «Биохимические основы эффективной и безопасной фармакотерапии» КГМА им. И.К. Ахунбаева и ФГБОУ ВО Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко (Бишкек, 2019); I Международном конгрессе тюркского мира по естественным наукам и медицине (Ош, 2019); конференции, посвященной 80-летию КГМА им. И.К. Ахунбаева (Бишкек, 2019); IX Международной научно-практической Конференции «Наука и образование в современном мире: вызовы XXI века» (Нур-Султан, 2021); Международном научном форуме «Дни науки – 2021 COVID-19: Профилактика, диагностика и лечение» (Бишкек, 2021); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы современной морфологии» (Бухара, 2021); XIX Международной научно-практической конференции «Новые импульсы развития: вопросы научных исследований» (Саратов, 2021); II-й Международной онлайн-

конференции для студентов и молодых ученых, посвященной 30-летию независимости Республики Казахстан «От опыта к проекту» (Алматы, 2021).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях

Основные положения диссертации отражены в 10 научных статьях, которые опубликованы в изданиях, рекомендованных НАК КР.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 150 страницах текста, выполненного на компьютере, шрифтом Times New Roman 14 через 1,5 межстрочных интервала, иллюстрирована 17 таблицами, 19 рисунками, 24 микрофотографиями.

Диссертационная работа включает введение, литературный обзор, главу «Материалы и методы исследования», главу с описанием результатов собственных исследований, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 195 использованных библиографических источников, из них 128 отечественных и стран ближнего зарубежья и 67 – дальнего зарубежья, и приложения.

ГЛАВА 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО - СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССЕ АДАПТАЦИИ К ВЫСОКОГОРЬЮ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕАДАПТАЦИЕЙ И РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ИХ ЛЕЧЕНИЯ (обзор литературы)

1.1 Болезни сердечно-сосудистой системы и высокогорье: нерешенные проблемы адаптации и реадaptации

В горных районах проживает 15% мирового населения. Половина зон сосредоточения мирового биологического разнообразия находится в горах. Согласно официальным данным, в высокогорных, отдаленных и труднодоступных районах Кыргызской Республики проживает около 1,2 миллиона человек - одна шестая часть населения страны [25, 26, 27].

Дальнейшее развитие промышленности и сельского хозяйства, освоение месторождений полезных ископаемых в горных районах нашей страны требуют миграции определенной части равнинных жителей в высокогорные местности, что несомненно, вызывает у них перестройку функционирования систем организма, в первую очередь - ответственных за доставку кислорода тканям.

Во время пребывания в условиях высокогорья организм человека испытывает воздействие так называемых абиотических, т.е. не связанных с живой материей факторов окружающей среды, главными из них являются климатические условия. Они зависят от широты и высоты местности над уровнем моря, ее рельефа и других физико-географических особенностей. К характерным факторам горного климата относятся пониженное атмосферное давление и связанное с этим пропорциональное снижение парциального давления кислорода в воздухе, резкие смены дневных и ночных температур, низкая абсолютная влажность воздуха, интенсивная солнечная радиация, сильные ветры, усиливающие охлаждающий эффект, высокая ионизация

воздуха с преобладанием отрицательно или положительно заряженных ионов, а также, возможно, и другие, пока недостаточно изученные физические и химические модификаторы. Все они, являясь потенциально стрессорными, действуют на организм не изолированно, а в комплексе, причем их сочетание варьирует.

При переезде в горы под влиянием гипоксии и перечисленных выше биоклиматических факторов развивается ряд приспособительных реакций, направленных на сохранение физиологического равновесия в организме. Устойчивость человека к воздействию факторов внешней среды является проявлением общебиологического закона-гомеостаза, который заключается в способности организма путем саморегуляции физиологических процессов сохранять и поддерживать относительное постоянство внутренней среды при меняющихся внешних условиях. Устойчивость организма к недостатку кислорода является частным проявлением гомеостаза и зависит от совершенства регуляторных механизмов. Связь реакций гомеостаза с явлениями адаптации, имеющими большое значение в высотной патологии, очевидна. От совершенства механизмов гомеостаза зависит эффективность адаптации [28, 29, 30].

Согласно современным представлениям адаптацию организма к высокогорью нельзя рассматривать как явление временной мобилизации резервных механизмов систем дыхания и кровообращения, и, как указывают Ф.З. Меерсон и М.М. Миррахимов, процесс приспособления организма к высоте характеризуется строгой стадийностью, где основную роль играют газотранспортные системы и, в первую очередь, - аппарат кровообращения [31, 32].

Постепенное воздействие увеличивающейся высоты приводит к ряду изменений в функциях различных органов и систем (т.е. акклиматизации) у здоровых субъектов. Знания о сердечно-сосудистой адаптации к условиям высокогорья у здоровых людей и кардиологических пациентов очень важны, когда речь идет о рекомендациях соответствующих профилактических

стратегий и оценке риска неблагоприятных событий, характерных для гор («горная болезнь») или ранее существовавших сердечных заболеваний. На сегодняшний день проблема относительно лечения кардиологических пациентов в условиях больших высот остается актуальной [33].

Высказывается мнение, что человек по-разному переносит одинаковые высоты в разных горных районах и, наоборот, одинаковые функциональные сдвиги могут отмечаться на разных высотах. Объясняется это, по крайней мере, двумя причинами: во-первых, специфическим воздействием разных горных регионов, имеющих свои географические особенности и различающихся факторами и сочетаниями факторов природной среды, и, во-вторых, широкими индивидуальными различиями в переносимости этих условий [34].

В разные годы усилиями ученых различных специальностей выяснены основные механизмы адаптации к условиям высокогорья, изучены физиолого-гигиенические аспекты производственной деятельности в условиях разных высот, клинико-функциональные и лечебно-профилактические вопросы работы человека в условиях высокогорья, причем большой вклад в изучение этих проблем внесли отечественные ученые - М.М. Миррахимов, С.Б. Данияров, А.Д. Слоним, Б.Т. Турусбеков, А.Ю. Тилис, Д.А. Алымкулов, А.З. Зурдинов, М.Т. Нанаева, А.А. Айдаралиев, А.А. Алдашев, Н.Н. Бримкулов, Г.А. Захаров, А.С. Шаназаров, Ч.А. Убашева. и др.

Для дальнейшего обсуждения вопросов адаптации, необходимо обратиться к биологической и медицинской литературе. Термином адаптация именуют: а) приспособления к физиологическим (возрастным, половым и т.п.) или патологическим (болезненным) сдвигам; б) приспособления к малозаметным или существенным изменениям внешних условий (включая экстремальные), к необычным сочетаниям факторов внешней среды. Именно в этом смысле говорят о горной или высокогорной адаптации. Термин «адаптация», относящейся к вопросу медицинской терминологии, означает «морфофизиологические приспособления животных и растительных организмов к конкретным условиям существования во внешней среде» [35]. В

большой медицинской энциклопедии за 1974 год определение высотной адаптации звучит так «...адаптация к высоте - физиологический процесс приспособления организма человека и животных к условиям существования и активной деятельности при пониженном парциальном давлении кислорода во вдыхаемом воздухе» [36]. Адаптацию к высоте в естественных условиях высокогорья правильнее называть акклиматизацией, так как в горах, помимо пониженного парциального давления кислорода в воздухе, на организм оказывает влияние температурный режим, высокая ультрафиолетовая радиация и другие факторы. При этом не одинаковые метеорологические условия в горах, например, на Памире и на Кавказе, вызывают различные реакции организма при восхождении на одну и ту же высоту [13].

На начальных этапах пребывания организма в экстремальных условиях приспособление к ним осуществляется за счет компенсаторных механизмов как первичных рефлекторных реакций, направленных на устранение или ослабление гомеостатических сдвигов, вызванных жесткими параметрами среды. Обладая высокой эффективностью, такие реакции могут поддерживать необходимый уровень гомеостаза до развития устойчивых форм адаптации. Однако уже в этой ситуации организм находится в состоянии напряжения, которое может перейти в декомпенсацию с последующим развитием патологических процессов. И, наконец, формирование механизмов долгосрочной адаптации к жестким факторам среды не предохраняет организм от развития экстремального состояния, особенно в условиях пролонгированного действия этих факторов, изменений их интенсивности и истощения физиологических резервов организма.

Адаптация к высотной гипоксии бывает краткосрочной или долговременной. Краткосрочная адаптация – это быстрый ответ организма на гипоксию как на стрессирующий фактор с целью компенсации возникающих в организме отклонений от равновесного состояния. Механизмы такого ответа в организме включаются “с места” при необходимости, в данном случае при снижении содержания кислорода в артериальной крови от 80 до 50 мм рт. ст. и

ниже. Первая реакция – борьба за кислород, за поддержание его нормальной концентрации в крови. Действие гипоксии на интерорецепторы приводит к мобилизации транспортных систем. Увеличиваются частота дыхания, частота сердечных сокращений, минутный объем крови, количество основного переносчика кислорода – гемоглобина за счет выброса эритроцитов из депо (в первую очередь из селезенки). На первом этапе всегда наблюдается перераспределение крови в организме, увеличение мозгового и коронарного кровотока за счет снижения кровотока в других органах. Коронарный кровоток при острой гипоксии может увеличиваться в два-три раза. Активация транспортных систем осуществляется симпатическим отделом вегетативной нервной системы. Одновременно с борьбой за кислород включаются механизмы анаэробного гликолиза. Норадреналин, выступающий как медиатор симпатического отдела нервной системы и вместе с адреналином как гормон мозгового слоя надпочечников, через систему внутриклеточных посредников активирует ключевой фермент расщепления гликогена – фосфорилазу. Краткосрочные механизмы адаптации могут быть эффективны только на относительно небольших высотах и в течение непродолжительного времени. Увеличенная нагрузка на сердце и дыхательную мускулатуру требует дополнительного расхода энергии, то есть повышает кислородный запрос. Вследствие интенсивного дыхания (гипервентиляции легких) из организма интенсивно удаляется CO₂. Падение его концентрации в артериальной крови ведет к ослаблению дыхания, так как именно CO₂ является основным стимулятором дыхательного рефлекса. В тканях накапливаются кислые продукты анаэробного гликолиза [37, 38, 39].

Следовательно, экстремальное состояние может развиваться на фоне различных форм адаптационных процессов как следствие истощения их возможностей и неспособности реализовать жесткие требования, предъявляемые организму факторами внешней среды. Под их влиянием перестраиваются функции кровообращения, дыхания, нервной и эндокринной

систем, газообмен, обмен веществ [4, 40, 41, 42, 43, 44] и изменяется течение патологических процессов [10, 23, 45, 26, 47, 48, 49, 50, 51].

Наиболее существенными приспособительными реакциями, способствующими повышению транспорта кислорода к тканям при развитии острой кислородной недостаточности, являются увеличение минутного объема крови (МОК), повышение скорости кровотока и его перераспределение, в результате чего возрастает кровоснабжение органов, высокочувствительных к гипоксии, в первую очередь головного мозга, а также органов в состоянии гиперфункции – сердца и легких.

В ранние сроки высокогорной адаптации реакции сердечно-сосудистой системы в основном обусловлены повышением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Увеличивается частота сердечных сокращений, минутный объем кровообращения. При этом МОК возрастает за счет увеличения, как темпа сердцебиений, так и систолического (ударного) объема крови. В дальнейшем эти показатели возвращаются к исходному уровню или даже снижаются. В период кратковременной высокогорной адаптации возрастает и объем циркулирующей крови. Первоначально его увеличение происходит благодаря рефлекторному выбросу крови из депо, а позже – вследствие усиления кроветворения и увеличения массы эритроцитов.

Уровень артериального давления (систолического, диастолического и среднединамического) в первые дни адаптации несколько повышен. Если изменения систолического артериального давления вызваны в основном приростом минутного объема крови, то увеличение диастолического обусловлено повышением тонуса периферических артерий. Возрастает линейная скорость кровотока в сосудах. Продолжительное пребывание в условиях высокогорья приводит к развитию артериальной гипотонии.

Исследования показали снижение венозного давления у людей в первые дни пребывания на высотах 3200–3600 м. Полагают, что это вызвано парадоксальной дилатацией емкостных сосудов большого круга в ответ на симпатическую стимуляцию [52].

При анализе медико-биологических аспектов развития высокогорных патологий в последнее время научный интерес вызывает понятие «реадаптация». Реадаптация - процесс обратного приспособления структуры и функции организма человека и животных к условиям внешней среды, направленный на сохранение относительного постоянства внутренней среды организма— гомеостаза. Этап реадаптации имеет много общего с этапом адаптации, но это не простое восстановление, а новое приобретение утраченной адаптированности. Осуществляется такая реадаптация как «старыми», уже проверенными в онто- и филогенезе механизмами, так и новыми. В этом случае реадаптацию следует рассматривать как этап приспособления на сложном многоуровневом пути по восстановлению скрытых (действующих) функций, адаптационных механизмов, предназначенных для защиты организма от воздействия внешних неблагоприятных факторов [53]. Установлено, что чем длительнее срок пребывания в измененных условиях, тем труднее и дольше происходит реадаптация к обычным условиям жизни.

Исследование физиологических характеристик человека и животных после спуска в условия низкогорья имеет большое научно-теоретическое значение, а также содержит ценные практические возможности для разработки мер коррекции постадаптационных сдвигов [48].

Так, например, после возвращения животных в долину, на 3 сутки происходит лишь незначительное усиление реабсорбционной способности канальцев почек по сравнению с 30 сутками адаптации и исходной величиной, что способствует увеличению минутного диуреза. В дальнейшем канальцевая реабсорбция понижается и к концу эксперимента практически не отличается от исходного уровня. При этом выработанная в течение 30-дневной адаптации устойчивость к стрессорному воздействию (экстремальным факторам высокогорья), сохраняется после повторного стрессорного воздействия (спуск с высокогорья в долину) [54].

Динамика амплитудных значений, частоты следования волн и характеристик спектра мощности ЭМГ у крыс после спуска с высоты 3200 м на

высоту 760 м над уровнем моря отражают сдвиги регуляции, формирующие новые режимы работы дыхательной мускулатуры. Процесс формирования новых режимов протекает на всем протяжении исследований, но наибольшие изменения наблюдаются на 14-15 сутки реадaptации, когда регистрируются биотоки позной активности в мышцах межреберных промежутков. На 14-15 сутки реадaptационного периода отмечается наибольшее снижение гипоксической устойчивости крыс, что происходит одновременно с неадекватными сдвигами амплитуды биотоков и характеристик спектра мощности ЭМГ дыхательных мышц [55]. Следовательно, в период реадaptации в живом организме также происходят значительные изменения его функций, требующие тщательного изучения и оценки.

1.2. Катехоламиновый некроз миокарда: патогенез и факторы риска. Критерии диагностики некроза миокарда.

В здоровом организме осуществляется механизм самоорганизации функциональных единиц нейрогуморальной системы в связи с необходимостью адаптации организма к изменяющимся условиям среды. При воздействии эмоционального стресса здоровый организм адаптирует трофотропную и эритротропную систему регуляции гормонального звена и сохраняет гомеостаз катехоламинов, глюкокортикоидов, свертывающей и сердечно-сосудистой систем [56, 57, 58, 59, 60, 61, 62].

Основное предназначение стрессовых реакций – поддержание гомеостаза. Для его сохранения организмы в процессе эволюции выработали интегрированный ответ на действие повреждающих факторов, который управляется стрессорной системой (СС), оснащенной центральными и периферическими нейроэндокринными механизмами [63, 64].

ССС функционирует через координированную активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и локуса голубое пятно/адреналин вегетативной нервной системы, ее симпатического отдела [65, 66, 67, 68]. Адреналин представляет собой нейротрансмиттер и нейрогормон, быстро высвобождающийся из мозгового вещества надпочечников в систему

кровообращения в ответ на действие стрессоров. В отличие от кортикостероидов он опосредует краткосрочные ответы на стрессоры, инициируя поведенческие и физиологические изменения, позволяющие организму противостоять стрессовым стимулам и преодолевать их, следуя классическому принципу «борьбы или бегства», описанному в классических трудах Кэннона и Де Ла Паса еще в 1911 году [69]. Большое значение в этих изменениях функций организма в ответ на стрессоры принадлежит нарушениям метаболизма сердечной мышцы.

Возникновение ишемии миокарда приводит к глубоким изменениям в метаболизме кардиомиоцитов и клеток проводящей системы сердца. В результате прекращения или значительного ограничения коронарного кровотока развивается гипоксия, которая нарушает синтез АТФ в митохондриях. При этом сократительная функция кардиомиоцитов быстро снижается.

Значительное ограничение поступления с коронарным кровотоком жирных кислот и глюкозы, являющихся основным энергетическим субстратом клеток, активизирует анаэробный гликолиз (распад гликогена). Причем, гликоген метаболизируется лишь до лактата, который в условиях дефицита кислорода дальше не окисляется. Концентрация лактата и других недоокисленных продуктов в сердечной мышце и крови коронарного синуса возрастает, и в миокарде происходит сдвиг рН в кислую сторону (ацидоз), который способствует еще большему снижению электрической активности и сократимости миокарда [70, 71, 72, 73].

Дефицит АТФ приводит к раскрытию калиевых каналов клетки, ионы K^+ выходят во внеклеточную среду, снижая тем самым трансмембранный потенциал покоя и возбудимость кардиомиоцитов. Одновременно уменьшается скорость нарастания трансмембранного потенциала действия, общая его продолжительность, а также скорость проведения электрического импульса. Характерно, что степень этих нарушений в отдельных участках ишемизированного миокарда различна. Поэтому при ишемии создаются

условия для возникновения выраженной негомогенности электрофизиологических свойств сердечной мышцы, лежащей в основе многих нарушений сердечного ритма.

В результате ишемии нарушается также обратный транспорт Ca^{2+} ионов в саркоплазматический ретикулум и внеклеточную среду. Концентрация Ca^{2+} в клетке возрастает, и развивается ишемическая контрактура кардиомиоцитов, ведущая к нарушению процесса диастол ического расслабления. Значительное угнетение функции K^+ - Na^+ -насоса, возникающее в результате дефицита АТФ, сопровождается также повышением концентрации ионов Na^+ в клетке и, соответственно, ее отеком [74, 75].

В основе стрессорного повреждения кардиомиоцитов, по мнению Г. Селье [64], лежат общие и частные механизмы срыва адаптации. К общим изменениям относятся активация саркоплазматического ретикулума, выход K^+ , Mg^{2+} из клеток и накопление Na^+ , Ca^{2+} в клетке, нарушение энергетического обеспечения клеток, изменение физикохимических свойств клеточных ферментов, дисбаланс соотношения в клетке ионов и жидкостей, изменение генетической программы клеток, изменение механизмов регуляции органов-мишеней. К частным изменениям в кардиомиоцитах относятся нарушение синтеза, транспорта и усвоения АТФ, изменение функции клеток [64]. Они возникают под воздействием стрессорных факторов при повреждающем влиянии катехоламинов, активизации ПОЛ, что ведет к нарушению свойств билипидного слоя мембраны. Такие изменения могут приводить к нарушениям сократительной функции миокарда и являться основной причиной нарушений ритма сердца [76, 77].

На уровне кардиомиоцита под воздействием катехоламинов происходит увеличение синтеза цАМФ в мембранах кардиоцитов [78, 79], что приводит к активации протеинкиназы А, и медленных Ca^{2+} -каналов, что ведет к повышенному поступлению Ca^{2+} в клетку [80]. В свою очередь, Ca^{2+} усиливает активность кальмодулина, который стимулирует гликолиз и тормозит ресинтез гликогена [81]. Через этот же механизм Ca^{2+} и кальмодулин под влиянием

катехоламинов стимулируют ПОЛ, липазы, фосфолипазы, что ведет к разрушению мембран кардиомиоцитов [82].

В последние годы особая роль в развитии и прогрессировании ССЗ отводится нарушениям электролитного баланса, в частности, баланса магния и калия [83]. Лисаченко Г.В. и соавторами было показано, что закономерности острых расстройств водно-электролитного баланса в постреанимационном периоде у экспериментальных животных, перенесших клиническую смерть на фоне ОИМ, характеризуются периодичностью смещения натрия, калия и воды. Задержка натрия в клеточном пространстве обуславливает перемещение в него части внеклеточной жидкости и развитие гиповолемии, которая приводит к уменьшению венозного возврата и падению сердечного выброса. В интервале 9–24 часов после оживления начинается длительный период стабилизации системного кровообращения [84].

Как известно, натрий (Na^+) является важнейшим осмотически активным компонентом внеклеточного пространства, с которым связана регуляция объема внеклеточной жидкости. 96% общего количества натрия в организме содержится вне клеток. Он участвует в проведении возбуждения в нервных и мышечных клетках, в формировании щелочного резерва крови и транспорте ионов водорода. Концентрация натрия в плазме зависит от равновесия следующих процессов: поступления натрия, распределения его в организме и выведения почками, потовыми железами. Основными регуляторами обмена натрия в организме являются ренин-ангиотензин-альдостероновая система, АДГ (вазопрессин), предсердный натрийуретический гормон [85].

Низкий уровень магния в организме человека обратно пропорционален уровню артериального давления. Магний участвует в активации Na-K-АТФ насоса и регулирует поступление кальция в клетку. Дефицит магния может приводить к снижению внутриклеточной концентрации натрия и кальция, повышению сосудистого тонуса спазму сосудов. При восполнении дефицита иона повышение концентрации магния в тканях приводит к снижению тонуса артериол и давления в артериях, а также усилению эффектов эндогенных

(аденозин, калий и др.) и экзогенных (изопротеренол, нитропруссид натрия) вазодилатирующих веществ [86, 87].

Калий (K^+) – основной внутриклеточный катион, его уровень в плазме является важной физиологической константой. Главные функции калия – формирование трансмембранного потенциала, обеспечение биоэлектрической активности клеток, межклеточных контактов, поддержание нервно-мышечной возбудимости и проводимости. Изменения уровней калия меняют электрофизиологические свойства мембраны и могут влиять на генерацию импульса и проведение его по сердцу. Снижение концентрации калия приводит к повышению активности пейсмекера, активируются гетеротопные очаги возбуждения, что может сопровождаться нарушениями ритма. Дефицит калия так же, как и блокада калиевых каналов, может привести к длительной реполяризации – патогенетическому фактору развития трепетаний и мерцаний. В эксперименте гипокалиемия повышала склонность к фибрилляции желудочков, как в нормальном, так и в ишемизированном миокарде. Установлена связь гипокалиемии с фибрилляцией желудочков при остром инфаркте миокарда [88].

Ион кальция абсолютно необходим для нормального процесса сокращения миокарда. Это было установлено более 100 лет назад Ringer, а досконально изучено McLean and Hastings в 1934 году, когда они показали, что кальций увеличивает сократительную способность изолированного сердца амфибии. Соли кальция обладают положительным инотропным эффектом, а также влияют на тонус гладкой мускулатуры сосудов. В связи с тем, что ион кальция необходим для сокращения гладких мышц сосудов, он участвует в регуляции артериального давления путем действия на периферические сосуды, что определяет, как полезные, так и вредные стороны применения кальция. Это может быть очень важным при наличии у больного гиперкалиемии и гиперкальциемии [89, 90].

Важнейшим фактором риска развития атеросклероза и, соответственно, ССЗ, является дислипидемия. Крупные эпидемиологические исследования

продemonстрировали тесную взаимосвязь между повышением уровня холестерина в сыворотке крови и выраженностью атеросклероза, а также заболеваемостью и смертностью от ССЗ. Повышение уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и снижение концентрации липопротеинов высокой плотности в плазме крови сопровождается повышенным риском развития ИБС, острого нарушения мозгового кровообращения, общей смертности и смертности от ССЗ [91].

Основными липидами, находящимися в плазме крови, являются жирные кислоты, триглицериды, фосфолипиды и эфиры холестерина. Триглицериды обеспечивают организм энергией, в том числе и ее запасами. Холестерин входит в состав клеточных мембран, является предшественником стероидных гормонов и желчных кислот. Липиды нерастворимы в воде, поэтому в сыворотке крови они находятся в связанном состоянии с аполипопротеинами. Аполипопротеины — это белковые, как правило, амфифильные составляющие липопротеинов, специфически связывающиеся с соответствующими липидами при формировании липопротеиновой частицы. Липопротеины имеют мицеллярную структуру, со значительными колебаниями размера частиц от 7 до 1000 нм. Каждая частица липопротеина имеет ядро, содержащее триглицериды, эфиры холестерина и оболочку, построенную из белка и фосфолипидов. Эта оболочка обеспечивает растворимость липопротеинов в водной среде и возможность их транспорта в токе крови [92].

Как мы уже указывали выше, гиперкатехоламинемия - один из основных патогенетических факторов развития как стрессорного, так и ишемического повреждения миокарда. При этом одной из основных причин клеточного повреждения считается инициация катехоламинами процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), обусловленного наработкой активных форм кислорода (АФК) [93].

Образование большого количества АФК при ишемии миокарда оказывает интенсифицирующее действие на ПОЛ и создает условия для ускоренного развития последовательной серии неэнзимических превращений первичных

продуктов – гидроперекисей липидов, при образовании которых в молекуле жирной кислоты формируются сопряженные двойные связи – диеновые конъюгаты (ДК). Это приводит к появлению в мембранах участков («дыр»), через которые наружу выходит содержимое, как самих клеток, так и их органелл.

Первичные продукты ПОЛ разрушаются с образованием вторичных продуктов ПОЛ: альдегидов, кетонов, малонового диальдегида (МДА). Накоплением в крови МДА объясняется синдром интоксикации, сопровождающий многие заболевания внутренних органов. Реагируя с SH- и NH_2 -группами белков, МДА подавляет активность цитохром-оксидаз (угнетая тем самым тканевое дыхание) и гидроксилаз. МДА обуславливает также ускоренное развитие атеросклероза.

В этой ситуации срабатывает один из механизмов компенсации - возрастает активность супероксиддисмутазы (СОД), которая является наиболее сильным природным средством элиминации свободных радикалов кислорода. Активность её тем выше, чем выше активность ПОЛ. Однако этого, по-видимому, оказывается недостаточно для стабилизации процесса формирования супероксидных анионрадикалов. Существенное влияние оказывает и снижение активности каталазы, являющейся основным антиоксидантом плазмы, внутри- и внеклеточной жидкости и также способным захватывать АФК и ингибировать ПОЛ [94].

Результаты исследований показали, что если процессы ПОЛ и антиоксидантная защита у лиц контрольной группы находятся в сбалансированном состоянии, то у больных с ИБС, даже в начальных стадиях ишемии миокарда, процессы переокисления протекают более интенсивно, о чем свидетельствует накопление токсических продуктов ПОЛ, которое компенсируется ферментами антирадикальной защиты. Однако, такое состояние не бесконечно, и при определённых обстоятельствах может усугубляться в сторону увеличения свободных радикалов и снижении активности ферментов антирадикальной защиты. При этом создаются все

предпосылки нарушения целостности клеточных мембран и их гибели, что и наблюдается при инфаркте миокарда. Поэтому своевременная оценка показателей ПОЛ и состояния антиоксидантной защиты и её адекватная коррекция приобретают особое значение [95].

1.2.1. Морфологические критерии диагностики некроза миокарда

Самые ранние морфологические изменения в сердечной мышце при развивающемся ИМ можно выявить только при использовании электронной микроскопии. Уже через 15-20 минут после коронарной окклюзии обнаруживают набухание митохондрий и истощение запасов гликогена. Через 60 минут после прекращения коронарного кровообращения выявляется необратимое ишемическое повреждение клетки в виде распада хроматина ядер и выраженной контрактуры саркомеров. При использовании световой микроскопии первые изменения в очаге ИМ обнаруживаются только через 12-18 часов от начала инфаркта. Наблюдается расширение капилляров, отек мышечных волокон. Через 24 часа выявляется фрагментация мышечных волокон и инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами.

Макроскопическая картина ИМ начинает выявляться только через 18-24 часа от начала заболевания. Очаг некроза выглядит бледным и отечным, а через 48 часов зона некроза приобретает серый оттенок и становится дряблой. При неосложненном течении процесс формирования рубца завершается примерно через 6 недель от начала ИМ [96, 97, 98].

Первые изменения, возникающие в зоне ишемии через 6-8 часов, характеризуются паретическим расширением капилляров, стазом эритроцитов, отеком интерстициальной ткани, мышечные волокна набухшие, сохраняют поперечную исчерченность. Через 10-18 часов к этим изменениям присоединяются кровоизлияния, лейкостазы, лейкодиапедез, мышечные волокна теряют поперечную исчерченность, интенсивно окрашиваются эозином. К исходу первых суток (24 ч) развивается характерная картина

некроза мышечных волокон, они теряют ядра и поперечную исчерченность, становятся гомогенными, подвергаются фрагментации.

С осложненными поражениями связаны: острая закупорка артерий тромбом и развитие инфаркта, эмболия, образование аневризмы сосуда в месте изъязвления, кровотечения при разъедании стенки сосуда атероматозной язвой. Происходит образование атероматозной язвы, края её неровные, подрывные, дно образовано мышечным, а иногда адвентициальным слоем стенки сосуда. Дефект интимы часто покрывается тромботическими наложениями. Атерокальциноз - отложение в фиброзной бляшке солей кальция – обызвествление. Отложение солей кальция в атероматозные массы и фиброзную ткань некроза ограничено скоплением лейкоцитов. К концу вторых суток (48 ч) формируется выраженный лейкоцитарный вал вокруг зоны некроза. На третьи сутки лейкоциты начинают распадаться с выделением протеолитических ферментов. Начиная с четвертых суток, некротизированная ткань подвергается фагоцитозу макрофагами [99, 100].

Процесс организации инфаркта начинается с третьих суток появлением фибробластов по краям зоны некроза. Затем формируется грануляционная ткань и к 10 сутками вся зона некроза замещается грануляционной тканью, начинается процесс фиброза. Формирование фиброзного рубца заканчивается к 7 неделе [101].

1.2.2. Биохимические лабораторные показатели диагностики некроза миокарда. Лабораторное подтверждение ОИМ основано на выявлении неспецифических показателей тканевого некроза и воспалительной реакции миокарда, а также выявлении гиперферментемии, показателях миоглобина и тропонинов. Неспецифическая реакция организма на возникновение ОИМ связана с распадом мышечных волокон, всасыванием продуктов расщепления белков в кровь, местным асептическим воспалением сердечной мышцы [102]. К специфическим показателям поражения миокарда относят сердечные маркеры.

Кардиальная форма белка, связывающего жирные кислоты. В последнее время внимание исследователей обращено на кардиальную форму белка,

связывающего жирные кислоты (БСЖК). Впервые предложение использовать БСЖК в качестве раннего маркера ИМ было высказано J. Glatz в 1988 году. БСЖК по последовательности аминокислот идентичен БСЖК, содержащемуся в поперечнополосатой мышечной ткани, однако представлен в скелетной мускулатуре в минимальном количестве. Максимальное количество БСЖК находится в миокарде - 0,5 мг/г ткани. Специфичность БСЖК не абсолютна, небольшое его количество имеется и вне миокарда, в частности, в скелетной мускулатуре, а особенно в диафрагме. БСЖК содержится также в тканях аорты, и можно предположить, что при расслаивающейся аневризме аорты содержание его в крови повышается. В крови здоровых людей циркулирует небольшое количество БСЖК; у женщин уровень БСЖК статистически значимо ниже, чем у мужчин (0,7 против 1,2 мкг/л), что, по-видимому, связано с различием в мышечной массе. Кинетика содержания БСЖК в крови больных ИМ сходна с кинетикой миоглобина. Его содержание при ИМ повышается в течение первых 3 ч после появления симптомов и возвращается к нормальному значению через 12–14 часов. Несмотря на то, что уровень БСЖК в миокарде меньше, чем миоглобина (0,5 против 2,5 мг/кг), минимальная определяемая концентрация БСЖК в 15 раз ниже, чем миоглобина (2 против 32 мкг/л). Этим и обусловлена большая чувствительность БСЖК по сравнению с миоглобином при выявлении некроза миокарда. По данным F. Ghani и соавторов [103], чувствительность БСЖК в диагностике ИМ составила 39 %, специфичность — 95 %, при этом чувствительность теста на миоглобин не превышала 28 %. Однако, БСЖК еще недостаточно изучен в отдельных клинических ситуациях.

Белок, связывающий жирные кислоты сердца (БСЖК), представляет собой относительно небольшой белок из 132 аминокислотных остатков с молекулярной массой 14,5 кДа. Он составляет 4–8% от общего цитоплазматического белка сердечных миоцитов и иммунологически отличается от других типов БСЖК, таких как тип кишечника и тип печени [104, 105]. Физиологическая роль БСЖК заключается в транспортировке

гидрофобных длинноцепочечных жирных кислот от клеточной мембраны к их внутриклеточным участкам метаболизма в митохондриях [106].

Креатинкиназа является регулятором производства высокоэнергетического фосфата в сократительных тканях [107]. Вдобавок этот фермент также играет более общую роль в перемещении высокоэнергетических фосфатных связей через креатинфосфат от места производства АТФ в митохондриях к месту утилизации в цитоплазме [108].

Тропонины - это регуляторные белки, обнаруженные как в сердечных, так и в скелетных мышцах. У них есть 3 субъединицы; тропонин I (ТnI), тропонин T (ТnT) и тропонин C (ТnC). Гены, кодирующие скелетные и сердечные изоформы тропонина C (ТnC), похожи. Скелетные и сердечные субформы тропонина I (ТnI) и тропонина T (ТnT) различаются, и для различения их подтипов были разработаны иммуноанализы [109, 110]. Скелетные ТnI и ТnT структурно разнообразны. Никакой перекрестной реактивности между скелетными и сердечными ТnI и ТnT с текущими анализами не возникает [111].

Сердечный тропонин T (ТnT) является кардиоспецифическим высокочувствительным маркером повреждения миокарда. Уровень сердечного тропонина T начинает повышаться примерно через 3-4 часа после ОИМ и может продолжаться до 2 недель после этого [112].

По сравнению с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) диагноз инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (NSTEMI) в основном зависит от уровня сердечного тропонина T [113]. Диагноз ИМ может быть поставлен, когда уровень сТnТ в крови превышает 99-й перцентиль принятого предела, а также имеется свидетельство ишемии миокарда [114]. Сердечный тропонин T является независимым прогностическим маркером, который может прогнозировать ближайший, средний и даже долгосрочный исход событий у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Сердечный тропонин T также является идеальным маркером повреждения миокарда при диагностике и лечении острых коронарных синдромов без подъема сегмента ST [115, 116, 117, 118, 119].

1.2.3. Новые сывороточные маркеры, подтверждающие патологические изменения в миокарде при сердечно-сосудистых заболеваниях. Первый отчет об использовании биохимического маркера при исследовании повреждения миокарда был опубликован Ла Дуэ и его коллегами в журнале «Science» в 1954 году путем измерения активности глутамат-щавелевоуксусной трансминазы в сыворотке крови от нескольких часов до 15 дней в группе пациентов сразу после ОИМ. В ходе исследования было выявлено, что активность фермента увеличивалась выше контрольного диапазона через несколько часов после ОИМ, достигла пика через 2 или 3 дня, а затем возвращалась к исходному уровню в течение недели. Эта работа сыграла ключевую роль в стимулировании интереса исследователей к разработке аналитических процедур для других подходящих белков-маркеров и их клиническому применению. Разработка тестов на новые маркерные белки внесла вклад в лучшее понимание спектра острых коронарных синдромов, помогла в их определении и стратификации сердечного риска [116, 120, 121].

Гликогенфосфорилаза ВВ. Гликогенфосфорилаза катализирует расщепление гликогена в саркоплазматической сети. Она представляет собой димерный фермент с молекулярной массой 18,8 кДа. Существуют 3 изомера гликогенфосфорилазы: ВВ, содержащийся в мозге и сердце, ММ - в скелетной мускулатуре, LL - в печени. В результате метаболизма гликогена в ишемизированной ткани гликогенфосфорилаза ВВ переходит из саркоплазматической сети в цитоплазму, а затем в кровь через поврежденную клеточную мембрану. Повышение концентрации гликогенфосфорилазы ВВ наблюдается через 2–4 ч после повреждения миокарда, а возвращение к норме — спустя 36 ч. В исследовании J. Mair [122] продемонстрирована высокая информативность этого маркера в диагностике повреждений миокарда после операций реваскуляризации миокарда. Ограничением использования гликогенфосфорилазы ВВ в клинической практике является отсутствие коммерческих наборов для ее определения [123].

Карбоангидраза III. Растворимый белок в больших количествах определяется только в скелетной мускулатуре (мышечные волокна I типа), в небольшом количестве — в гладкой мускулатуре и миоэпителиальных клетках. Повышение уровня карбоангидразы III отмечается при нейромышечных заболеваниях и после значительной физической нагрузки. Уровень карбоангидразы III в плазме тесно коррелирует с выбросом миоглобина из скелетных мышц, а благодаря тому, что концентрация карбоангидразы III не отражает повреждения миокарда, отношение миоглобин/карбоангидраза III может использоваться для разграничения причин повышения уровня миоглобина в крови [123].

Предсердный натрийуретический пептид (atrial natriuretic peptide, ANP) является одним из самых известных биомаркеров биомеханического стресса. ANP связывает и активирует соответствующие рецепторы, вызывая снижение системного сосудистого сопротивления, центрального венозного давления и натрийуреза. Было показано, что ANP коррелирует с поздней смертностью после ОИМ [124, 125].

C-реактивный белок и высокочувствительный C-реактивный белок (вСРБ) – их повышенный уровень также является биомаркером воспаления и повреждения атероматозной бляшки [126]. Повышенный уровень вСРБ в ранней стадии ОИМ коррелирует с развитием ранних осложнений, в том числе, разрывом миокарда, формированием аневризмы желудочков и образованием тромбов [127]. Было показано, что при ОКС повышенный уровень белка миелопероксидазы (myeloperoxidase, МРО), находящейся в лейкоцитах, может предсказывать высокий риск кардиоваскулярной смерти или ИМ в течение года. Кроме того, повышение МПА и вСРБ у здоровых лиц отражает риск развития ИБС в будущем [128].

Интерлейкин-18 (IL-18), как известно, участвует в прогрессировании атеросклеротической бляшки и ее уязвимости для разрыва. В рамках проспективного эпидемиологического исследования инфаркта миокарда (PRIME) было показано, что исходные концентрации IL-18 в плазме были

значительно выше у пациентов, перенесших коронарное заболевание, чем у здоровых людей. Установлено, что исходный уровень IL-18 связан с предшествующим коронарным заболеванием, независимо от других факторов риска и других маркеров воспаления [120].

На сегодняшний день установлено, что ИЛ-1 β увеличивает адгезию лейкоцитов к эндотелию, вызывает инфильтрацию сосудистой стенки воспалительными клетками, усиливает атерогенез, вызывает пролиферацию ГМК, стимулирует прокоагулянтную активность эндотелия и воздействует на метаболизм липидов [129, 130]. У больных нестабильной стенокардией (НС) определяется повышение уровня ИЛ-1 β в перикардиальной жидкости [131]. К повышению уровня ИЛ-1 β в крови ведёт нарушение коронарного кровотока, которое сопровождается ишемией миокарда [132].

Миелопероксидаза (МПО) - гемсодержащий фермент, в большом количестве присутствующий в полиморфно-ядерных нейтрофилах. Инфильтрация этими лейкоцитами наблюдается в поврежденных атеросклеротических бляшках, связанных с острыми коронарными синдромами. Активация лейкоцитов, наблюдаемая в бляшках, связана с высвобождением МПО, что приводит к образованию свободных радикалов кислорода, способствующих воспалительной реакции. Было показано, что МПО в сыворотке крови является независимым фактором риска ССЗ у пациентов с болью в груди, но с отрицательным ТрТ в сыворотке (т.е. у пациентов без признаков некроза миокарда при поступлении). Возможно, МПО является не только маркером, но и непосредственным ферментом воспалительного процесса. Необходимы дальнейшие исследования для оценки МПО, как предиктора риска и возможной цели для фармакологических манипуляций [120, 133].

Альбумин, модифицированный ишемией (ИМА), является маркером ишемии миокарда. В нормальных физиологических условиях переходные металлы связываются с N-концом молекулы альбумина. Ишемия вызывает структурную модификацию N-конца белка, возможно, в результате воздействия

активных форм кислорода. Это изменяет способность белка связываться с металлами, такими как кобальт [134]. Тест связывания альбумина и кобальта представляет собой быструю спектрофотометрическую процедуру, которую можно легко автоматизировать, чтобы определить уровень IMA в сыворотке [135]. По содержанию IMA в сыворотке может дифференцировать пациентов с ишемией миокарда от людей, не страдающих ишемией, но этот маркер не позволяет отличить пациентов с ишемией с ИМ и без него [136].

1.3. Современное представление о лечебных эффектах препаратов, предшественников гамма-бутиробетина и мельдония, применяемых при заболеваниях сердца

Болезни сердечно-сосудистой системы представляют наиболее острую проблему современной медицины. За последние четверть века смертность от патологии сердца и сосудов стабильно держится на первом месте, как в экономически развитых, так и в развивающихся странах [27, 101, 137].

В настоящее время при лечении ИБС используются ЛП, фармакологические эффекты которых обеспечивают предупреждение развития ИМ, сердечной недостаточности, внезапной коронарной смерти. С этой целью в клинической медицине применяются ЛП гемодинамического и нейрогормонального действия: гиполипидемические средства, ингибиторы агрегации тромбоцитов, препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, бета-адреноблокаторы.

Однако применение ЛП этих фармакологических групп не всегда в полной мере обеспечивает оптимизацию соотношения между потребностями сердечной мышцы в кислороде и его доставкой. Это может быть связано с тем, что возможности терапии по этим направлениям ограничены условиями функционирования миокарда при ишемии, наличием других адаптационно-дезадаптационных процессов, оказывающих существенное влияние на кардиомиоциты и миокард в целом.

В последнее время в медицине интенсивно развивается «метаболическое» направление, целью которого является анализ нарушений клеточного метаболизма при ССЗ. Изменения метаболизма в ишемизированных кардиомиоцитах можно рассматривать как точку приложения лечебного воздействия, особенно путем использования лекарств, которые могут напрямую влиять на процессы, происходящие в митохондриях.

На биохимическом уровне ишемия миокарда рассматривается как несоответствие между уровнем потребления миокардом кислорода (субстрат окислительного фосфорилирования для образования АТФ) и объемом его доставки с кровью по коронарным сосудам. Кроме того, происходит нарушение бета-окисления свободных жирных кислот (СЖК) в митохондриях кардиомиоцитов с накоплением в митохондриях недоокисленных продуктов — ацилкарнитина и ацилкоэнзима А - ацетил-КоА. К настоящему времени создан ряд ЛП, непосредственно влияющих на метаболические процессы в кардиомиоцитах, известные как «цитопротекторы миокарда» [138].

Миокардиальные цитопротекторы относятся к препаратам различных химических классов и их действие не связано с гемодинамическими эффектами. Их влияние на метаболизм миокарда связано с оптимизацией процессов образования и расхода энергии, коррекцией функции дыхательной цепи, нормализацией баланса между интенсивностью процессов СРО и антиоксидантной защитой, непосредственным влиянием на кардиомиоциты.

На Европейском конгрессе кардиологов в 2011 году в Париже было подчеркнуто, что атеросклеротическое поражение сердца не является единственным фактором, вызывающим ишемию, и более 50% ИМ регистрируется у пациентов, не имеющих критический стеноз коронарных артерий, что способствовало возрастанию интереса исследователей к этой группе препаратов. В связи с этим был предложен новый подход к лечению пациентов с ИБС: сделать акцент не на коронарной артерии, а на кардиомиоците как основной мишени ишемии. При таком подходе, независимо

от причин, вызвавших ишемию, ключевым моментом становится стратегия защиты кардиомиоцитов от ишемического повреждения [139].

Как известно, в физиологических условиях 10% АТФ образуется при окислительном фосфорилировании в митохондриях за счет аэробного гликолиза. Восполнение остального количества энергии для функционирования кардиомиоцитов при нормальном кислородном обеспечении происходит за счет окисления СЖК, распад которых при окислительном фосфорилировании обеспечивает синтез АТФ до 80%. Однако СЖК по сравнению с глюкозой — менее эффективный источник АТФ. Выраженный дисбаланс между потребностью кислорода при окислении глюкозы и СЖК в сторону последних приводит к тому, что при ишемии в митохондриях кардиомиоцитов накапливается большое количество недоокисленных активных форм СЖК, что еще больше усугубляет разобщение окислительного фосфорилирования, опосредует накопление свободных радикалов, формирование внутриклеточного ацидоза, увеличение проницаемости клеточных мембран, высвобождение внутриклеточных ферментов, накопление ионов кальция и, как следствие, нарушение сократимости сердечной мышцы [139]. Если ишемия сохраняется более продолжительное время, то наступает повреждение митохондриальных мембран, активизация лизосомальных ферментов и как следствие - гибель кардиомиоцитов. Поэтому в качестве средств метаболической кардиопротекции у больных с ИБС, особое внимание привлекают ЛП, блокирующие парциальное окисление свободных жирных кислот (СЖК), - р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors).

В настоящее время к миокардиальным цитопротекторам относят ЛП триметазидин, левокарнитин и мельдоний.

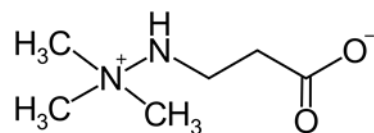
Триметазидин подавляет процесс β -окисления жирных кислот и усиливает окисление пирувата в условиях ишемии, что помогает сохранить в кардиомиоцитах необходимый уровень АТФ, снизить внутриклеточный ацидоз и избыточное накопление ионов кальция. Триметазидин может быть назначен на любом этапе лечения стабильной стенокардии для усиления

антиангинальной эффективности БАБ, блокаторов кальциевых каналов, нитратов. Препарат обладает выраженным антиангинальным эффектом в комбинации с другими лекарственными средствами, что, несомненно, улучшает качество жизни пациентов [140, 141].

Из всех миокардиальных цитопротекторов триметазидин является наиболее изученным. По итогам изучения применения триметазида при ИБС имеется два метаанализа. По данным анализа 23 исследований с участием 1378 пациентов со стабильной стенокардией [142] и метаанализа Danchin и соавторов [143] по 218 исследованиям с участием 19928 пациентов показано, что триметазидин достоверно повышал переносимость нагрузок, уменьшал число приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине.

Левокарнитин. L-карнитин – природное вещество, родственное витаминам группы В. Левокарнитин участвует в процессах обмена веществ в качестве переносчика жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий, где эти кислоты подвергаются процессу окисления с образованием большого количества энергии в форме АТФ. Препарат нормализует белковый и жировой обмен, восстанавливает щелочной резерв крови, угнетает образование кетокислот и анаэробный гликолиз, уменьшает лактатацидоз, а также увеличивает двигательную активность и повышает переносимость физических нагрузок, способствует экономному расходованию гликогена и увеличению его запасов в печени. Оказывает анаболическое действие. Основные эффекты L-карнитина на уровне митохондрий или целой клетки происходят вследствие ингибирования повреждения мембран митохондрий, что связано с улучшением энергетического обмена и блокадой утечки электронов в транспортной цепи митохондрий, уменьшением генерации радикалов кислорода [144, 145, 146].

Мельдоний (3- (2,2,2-триметилгидразиниум) - синтетический аналог гамма-бутиробетаина.



Первоначально был синтезирован в Латвийском институте органического синтеза в 70-х годах 20 века. В настоящее время милдронат не одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) США [147]. Однако этот ЛП очень широко используется в странах Восточной Европы и странах СНГ, в т.ч. и Кыргызстане. На всем постсоветском пространстве спрос на него очень высок. В 2017 году Всемирный Антидопинговый комитет (ВАДА) включил мельдоний (товарный знак "Милдронат") в список запрещенных для спортсменов, приравняв к допингу. Это связано с тем, что мельдоний благодаря своим свойствам миокардиального цитопротектора, помогает спортсменам выполнить всю работу на тренировках без повреждений сердечной и иных мышц и существенно ускоряет процесс восстановления после нагрузок. После того, как ЛП попал в «чёрный список» ВАДА его продажи еще более возросли. Так, по данным RNC Pharma, в 2020 году только в России было продано 4,3 млн упаковок мельдония в капсулах на сумму 1,4 млрд рублей (в оптовых ценах, с учетом НДС), а в 2019 году – 6,8 млн упаковок на 2,3 млрд. [148].

Мельдоний производится не только в форме капсул, но и в форме раствора. На капсулы при этом приходится около 70% всех продаж мельдония, при этом у ЛП в лекарственной форме в виде раствора больше показаний, относящихся к ССЗ (ХСН, дисгормональная кардиомиопатия).

Фармакокинетика. Мельдоний по химической структуре похож на аминокислоту [149] и представляет собой относительно небольшую, высокогидрофильную молекулу, которая практически не имеет сродства к белкам плазмы [150, 151]. После приема внутрь ЛП быстро всасывается, его биодоступность составляет 78%, C_{max} в плазме крови достигается через 1-2 часа. Метаболизируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками. $T_{1/2}$ варьируется в зависимости от

дозировки, времени лечения и лекарственной формы ЛП: при приеме внутрь капсул мельдония $t_{1/2}$ составлял 3,61-15,34 ч, [152, 153], тогда как для инъекций мельдония $t_{1/2}$ колеблется от 1,76 ч до 6,12 ч. [154].

Механизм действия и фармакологические свойства

Механизм действия мельдония к настоящему времени достаточно хорошо изучен. Являясь частичным ингибитором окисления жирных кислот и структурным аналогом предшественника гамма-бутиробетаина, препарат ингибирует гамма-бутиробетаингидрокиназу, снижает биосинтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю митохондриальную мембрану, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот [155, 156].

Ингибирование транспортировки длинноцепочечных жирных кислот предотвращает накопление в митохондриях неокисленных жирных кислот и ацетилкарнитина и ацетилкофермента-А. Уменьшение карнитина одновременно активирует синтез оксида азота (NO), что, возможно, и объясняет антиангинальное действие мельдония [157].

Необходимо подчеркнуть, что это является существенным преимуществом мельдония перед триметазидином, который, являясь прямым ингибитором бета-окисления СЖК, тормозит в митохондриях бета-окисление длинноцепочечных и короткоцепочечных жирных кислот, блокируя последнюю реакцию 4-стадийного процесса окисления СЖК (3-кетацил-КоА-тиолазу) [158], что приводит к накоплению активированных жирных кислот в митохондриях и неизбежному накоплению их недоокисленных форм.

Доказано, что митохондрии обеспечивают защиту сердца от ишемического реперфузионного повреждения, открывая митохондриальные АТФ-чувствительные K^+ каналы и преобразовывая емкость митохондрий. Концепция метаболической модуляции может быть использована при разработке стратегий кардиопротекции для лечения ишемического / реперфузионного повреждения миокарда [159].

Являясь одним из сильнейших обратимых ингибиторов гамма-бутиробетаингидроксилазы, которая катализирует конверсию гамма-бутиробетаина в карнитин, мельдоний тем самым снижает карнитин-зависимый транспорт жирных кислот в митохондрии мышечной ткани. Это означает, что он практически не способен оказывать токсическое действие на дыхание митохондрий, так как блокирует окисление не всех жирных кислот [160].

В условиях ишемии мельдоний восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно с этим активизирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробетаин, обладающий вазодилатирующими свойствами [150].

К настоящему времени установлены и другие фармакологические эффекты мельдония. Универсальное влияние ЛП на сосудистую стенку обуславливают вазопротективный и антиоксидантный эффекты. Антиоксидантное действие мельдония проявляется в уменьшении интенсивности ПОЛ и повышении активности эндогенных антиоксидантов, в результате под действием ЛП нивелируются последствия окислительного стресса [161, 162].

Установлено, что мельдоний способен оказывать положительное влияние на дисфункцию эндотелия и, соответственно, приводить к нормализации сосудистого тонуса [163, 164]. Наряду с этим мельдоний уменьшает периферическое сопротивление сосудов, устраняет вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином [160, 165].

Милдронат® в амбулаторной практике применяется как ЛП с полимодальным действием и показан как при изолированной, так и при сочетанной патологиях сердечно-сосудистой системы ишемического генеза - ИБС, ХСН. Препарат используется у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста, больных с заболеваниями периферических артерий [166, 167, 168]. В условиях стационара применение препарата Милдронат® в

комплексной терапии помогает сокращению сроков пребывания больного и улучшает его прогноз [169, 170].

В последних публикациях обсуждается комплексное воздействие мельдония на коморбидного пациента благодаря наличию у ЛП антигипоксического, антиоксидантного, цитопротективного и ангиопротективного действия, а также его энергопротекторный эффект. Показано, что спектр заболеваний, при которых мельдоний демонстрирует свои разноплановые положительные эффекты, позволяет говорить о том, что наряду с гемодинамическим и метаболическими эффектами он обладает нейрорегуляторным и нейроадаптогенным действием, что позволяет рассматривать его как препарат «узловой», или наднозологической, фармакотерапии [171].

В последнее время, в связи с развитием методов доказательной медицины и созданием профессиональными сообществами врачей клинических руководств и рекомендаций по ведению пациентов, обострились дискуссии об эффективности и безопасности проведения медикаментозной терапии с использованием ЛП метаболического действия. Несмотря на широкое использование мельдония, доступно лишь несколько клинических исследований или клинических испытаний его эффективности и безопасности [172]. В исследованиях, оценивающих мельдоний, использовались разные схемы лечения и разные критерии оценки, препарат оценивался разными категориями пациентов.

Основные направления использования данного препарата – ИБС, энцефалопатии различного генеза. Все опубликованные результаты исследований свидетельствуют о тех или иных положительных эффектах мельдония. Во многих публикациях оценка эффекта во многом основана на субъективных ощущениях пациента, которые ассоциированы с качеством жизни, обусловленным здоровьем, и которым придают не меньшее (чем увеличение продолжительности жизни) значение в последние десятилетия.

Как было отмечено выше, мельдоний по своему механизму действия близок к широко известному ЛП триметазидину, антиишемический и антиангинальный эффекты которого были доказаны в более крупных многоцентровых исследованиях. Так, в 2012 г. был опубликован метаанализ 17 рандомизированных исследований. Согласно этим данным, триметазидин у больных с сердечной недостаточностью в той или иной степени статистически значимо снижает частоту повторных госпитализаций, функциональный класс сердечной недостаточности, увеличивает толерантность к физической нагрузке, уменьшает диастолический объем левого желудочка.

Аналогичные данные были получены в другом метаанализе (218 исследований, более 19 тыс. больных) оценки эффекта триметазидина у больных стенокардией [173]. В 2013 г. опубликованы результаты итальянского исследования (более 600 пациентов с сердечной недостаточностью, 362 получали триметазидин), в котором выявлено статистически значимое снижение отдаленной летальности среди пациентов, получавших триметазидин [174, 175].

Заключение по 1 главе

На основании проведенного анализа и обобщения имеющихся отечественных и зарубежных литературных данных можно заключить, что в Кыргызской Республике не проводились исследования по изучению особенностей действия мельдония в условиях высокогорья. Как известно, даже по поводу наиболее изученных ЛП периодически возникают дискуссии о соотношении польза/вред при применении их в клинической практике. Поэтому совершенно естественно, что для решения вопроса об эффективности и безопасности применения тех или иных недостаточно хорошо изученных лекарств необходимо проведение дополнительных исследований.

Оригинальный препарат Мельдоний присутствует на фармацевтическом рынке КР в виде капсул, таблеток и раствора для инъекций под торговым наименованием Милдронат ® (АО Гриндекс, Латвия). Кроме того, в КР

разрешены к медицинскому применению генерические препараты мельдония под 7 торговыми наименованиями (Вазонат, Рипронат, Идринол, Венарин, Кардионат, Милькард, Неокард), которые производятся в России, Турции, Литве, Узбекистане и Украине [176].

Приведенные литературные данные позволяют заключить, что в настоящее время целесообразность и эффективность метаболической терапии ССЗ с использованием миокардиальных цитопротекторов остаются предметом дискуссий, что и послужило обоснованием для проведения данного диссертационного исследования.

Поскольку в условиях высокогорья в первую очередь от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды страдает сердечно-сосудистая система и мельдоний широко используется для лечения ССЗ в КР, представляется целесообразным изучить влияние мельдония на метаболизм миокарда в условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась на высокогорной научной базе на перевале Туя – Ашу (3200 м над уровнем моря) и в Межотраслевом Учебно-Научном Центре биомедицинских исследований Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева.

2.1. Предмет, объекты и дизайн исследований

Предмет исследования - течение катехоламинового некроза миокарда на фоне лечения милдронатом в разные периоды адаптации к высокогорью и в процессе реадaptации с целью обоснования целесообразности использования препарата в схемах медикаментозной терапии.

Объектами исследования являлись лабораторные животные. Экспериментальная часть работы была выполнена в весенне-летние периоды 2018 – 2020 г.г. на 236 белых беспородных лабораторных крысах-самцах в возрасте 3-4 месяцев массой 200 - 300 г.

Организация проведения исследований. Эксперименты проводились в условиях низкогогорья в г. Бишкек, 760 м над уровнем моря (МУНЦ БМИ) и в условиях высокогорья на научной базе на перевале Туя - Ашу, 3200 м над уровнем моря на 3-и и 30-е сутки после подъема экспериментальных животных в высокогорье и на 3-и, 7-е и 30-е сутки после спуска животных в условия низкогогорья (г. Бишкек, 760 м над уровнем моря).

Программа проведенных исследований состояла из 4 этапов. Для достижения поставленной цели на каждом этапе работы были проведены исследования, которые зависели от поставленной задачи.

Этапы и объем проведенных исследований представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1. – Этапы, объем и дизайн проведенных исследований

| <p>Этапы исследования в зависимости от поставленной задачи</p> | <p>Объект исследования, численность экспериментальных животных</p> | <p>Дизайн исследования</p> |
|---|---|--|
| <p>Задача 1. Определить уровень кардио-специфических ферментов аспаратаминотрансферазы, креатинфосфокиназы (МВ-изоформа) и белка - тропонина (TrI) как маркеров, характеризующих степень повреждения кардиомиоцитов экспериментальных животных при моделировании некроза миокарда на фоне применения милдроната в условиях низко- и высокогорья, и в процессе реадaptации.</p> | <p>Белые беспородные лабораторные крысы – самцы, n = 236</p> | <p>Проспективное, экспериментальное, сравнительное исследование в параллельных группах.</p> |
| <p>Задача 2. Определить фракции липопротеинов, холестерина, лактата и ионы K^+, Na^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} в крови экспериментальных животных до и после моделирования некроза миокарда на фоне применения милдроната в разные сроки пребывания в горах и после возвращения в низкогорье.</p> | <p>Белые беспородные лабораторные крысы – самцы, n = 236</p> | <p>Проспективное, экспериментальное, сравнительное плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах.</p> |
| <p>Задача 3. Определить продукты ПОЛ (малоновый альдегид, каталаза) в крови экспериментальных животных до и после моделирования некроза миокарда и на фоне применения милдроната в разные сроки пребывания в условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью.</p> | <p>Белые беспородные лабораторные крысы – самцы, n = 236</p> | <p>Проспективное, экспериментальное, сравнительное плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах.</p> |
| <p>Задача 4. Изучить картину морфологических изменений миокарда у экспериментальных животных до и после моделирования некроза миокарда и на фоне применения милдроната в разные сроки пребывания в условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью.</p> | <p>Белые беспородные лабораторные крысы – самцы, n = 118</p> | <p>Проспективное, экспериментальное, сравнительное, плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах.</p> |

2.2. Материалы и методы экспериментальной части исследования

Для решения поставленных задач и объективной оценки полученных данных были использованы современные методы научных исследований: биохимические, фармакологические, морфологические и статистические.

Экспериментальные животные - 216 белых беспородных крыс – самцов содержались в стандартных условиях вивария в Межотраслевом Учебно-Научном Центре биомедицинских исследований Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева.

Катехоламиновые некрозы у экспериментальных животных провоцировались одноразовым внутривенным введением 0,1% раствора адреналина гидрохлорида в дозе 0,025 мг/кг массы тела в низкогорье и в дозе 0,015 мг/кг массы тела в условиях высокогорья [177, 178, 179].

Милдронат вводился перорально в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней через 2 часа после введения адреналина.

При проведении исследований использовался мельдоний в виде капсул под торговым наименованием «Милдронат», производства Латвийской компании «Гриндекс». Содержимое капсул «Милдронат» - порошкообразную массу в дозе, рассчитанной для каждой особи, смешивали с водой и вводили крысам внутрь с помощью металлического атравматического зонда.

Крысам контрольной группы с катехоламиновым некрозом миокарда вводили плацебо. В качестве плацебо использовали порошок, содержащий крахмал картофельный – 60%; кремния диоксид -25%; кальция стеарат – 15%, который смешивали с водой и вводили внутрь с помощью металлического атравматического зонда в эквивалентном объеме в течение 10 дней через 2 часа после введения адреналина.

Всех экспериментальных животных кормили через 4 часа после введения милдроната, в питье воды не ограничивали.

Забор крови у экспериментальных животных осуществлялся в пробирку при декапитации в соответствии с рекомендациями Приложения 4 к Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных

Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [180]. Животных предварительно выдерживали в термостате в течение 2-5 минут при температуре 40-42°C (происходит повышение обмена веществ и разжижение крови). Затем животное с помощью пинцета хватало за складку кожи на загривке, фиксировали и отсекали голову стерильными ножницами. Кровь собирали с помощью воронки в лабораторные пробирки следующих видов:

1. с красными крышками (без наполнителя) – для определения электролитного и липидного состава крови;
2. с фиолетовыми крышками (с ЭДТА К2 и К3) – для определения лактата и продуктов ПОЛ; немедленно после взятия крови осторожно переворачивали пробирку 5-7 раз для лучшего перемешивания крови и антикоагулянта;
3. с желтыми крышками (пробирки вакуумные с активатором образования сгустка - сухой SiO и с гелем - Олефинолигомер) – для определения КФК - МВ, БСЖК, ТрТ, АСАТ. Пробирки центрифугировали не позднее, чем через 2 часа после взятия крови. Использование этих пробирок позволяет получить объем сыворотки больше, чем в стандартных пробирках, за счет более четкого отделения сгустка.

Биохимические методы исследования

Методы определения кардиоспецифических ферментов

Количественное определение КФК – МВ фракции в сыворотке крови производилось до введения адреналина и через 12 часов после внутрибрюшинного введения адреналина на биохимическом анализаторе CobasIntegra 400 plus (Roche, Германия).

Количественное определение концентрации АсАТ в сыворотке крови проводилось на настольном биохимическом автоанализаторе «RESPONS 920» фирмы DiaSysDiagnosticSystemsGmbH, Германия.

Количественное определение концентрации тропонина I в крови проводилось на биохимическом анализаторе Mindray BS-360E (Mindray, Китай).

Количественное определение уровня БСЖК в сыворотке крови проводилось на биохимическом анализаторе Mindray BS-360E (Mindray, Китай).

Методы изучения электролитного состава, липидного спектра, уровня лактата и продуктов ПОЛ в крови животных

До и после моделирования катехоламинового повреждения миокарда, а также после введения экспериментальным животным милдроната, исследовались следующие показатели электролитного состава крови: уровень ионов калия, кальция, натрия и магния с использованием настольного биохимического автоанализатора «RESPONS 920» фирмы DiaSysDiagnosticSystemsGmbH, Германия.

Состояние липидного спектра плазмы крови у обследуемых животных изучалось по следующим показателям: ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, холестерин на настольном биохимическом автоанализаторе «RESPONS 920» фирмы DiaSysDiagnosticSystemsGmbH, Германия.

Количественное определение концентрации лактата проводилось энзиматическим колориметрическим методом (ЛАКТАТ-ВИТАЛ) АО «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Россия).

Уровень продуктов ПОЛ: каталазы - по методу Королюк М.А и соавторов [181], малонового диальдегида – по методу Стальной И.Д. и Гаришвили Т.Г. [182].

Метод морфологического исследования миокарда

Для гистологического исследования были отобраны образцы миокарда левого и правого желудочков у крыс всех исследуемых групп.

У неадаптированных крыс исследуемый материал был взят на 3-и сутки пребывания в условиях высокогорья; у животных с некрозом миокарда - на 4-е сутки пребывания (через 24 часа после введения адреналина), соответственно у

животных получавших лекарственные препараты и плацебо - на 11 сутки пребывания в горах.

У адаптированных животных биологический материал забирался на 30-е сутки, у животных с моделью некроза миокарда на - 31-е сутки пребывания в условиях высокогорья, у крыс, получавших медикаментозное лечение и плацебо - на 41-е сутки пребывания в горах.

У контрольных и опытных экспериментальных животных с моделированным некрозом миокарда биологический материал был взят через 24 часа после введения адреналина. У животных, получавших лекарственный препарат в течение 10 дней, биоматериал был взят на 10-е сутки исследования.

У животных выделяли сердце, разрезали его по длиннику вдоль полостей, быстро промывали в холодном растворе 0,9 % натрия хлорида. Кусочки миокарда фиксировали в 10% растворе формалина на фосфатном буфере при pH=7,4 0,2 М в течение 5 суток, затем промывали в проточной воде, проводили через спирты, возрастающей концентрации и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5-7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином по Эрлиху.

Исследование гистологических препаратов проводили при помощи светооптического микроскопа Leica DM LS (Германия) при увеличении 200 и 400. Микрофотографирование проводили при помощи цифровой фотокамеры Leica DC320 (Германия).

Статистические методы

20% полученных данных (интактные группы в условиях низкогорья; интактные группы в условиях высокогорья) обрабатывались при помощи персонального компьютера с использованием табличного редактора Excel 2016 с пакетом анализа для Windows X.

Для средних величин высчитывали среднюю ошибку показателя – m по формуле:

$$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

где: σ – среднее квадратическое отклонение

n – число наблюдений

Статистическую значимость (достоверность) различий по количественным переменным определяли путем вычисления t – критерия Стьюдента при параметрическом распределении данных. Изменения считались статистически значимыми (достоверными) при $P < 0,05$ [183].

80% полученных данных (группы экспериментальных животных с моделированным некрозом миокарда и группы с применением милдроната в условиях высокогорья и при реадаптации) обрабатывались при помощи программы SPSS16.0. [184].

ГЛАВА 3

ОЦЕНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ КРЫС С МОДЕЛИРОВАННЫМ НЕКРОЗОМ МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ НИЗКОГОРЬЯ, ВЫСОКОГОРЬЯ В ПРОЦЕССЕ РЕАДАПТАЦИИ И НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ МИЛДРОНТА

3.1. Модель экспериментального катехоламинового некроза миокарда у крыс в процессе адаптации к высокогорью и реадaptации

На первом этапе исследования все экспериментальные животные были распределены по группам согласно с поставленными задачами исследования.

Изучение течения искусственно вызванного адреналинового повреждения миокарда у опытных животных в г. Бишкек, 760 м над ур. моря.

В исследовании использовались 40 белых беспородных лабораторных крыс-самцов с массой тела 200 - 300 г. (4 группы по 10 крыс в каждой). Адреналиновое повреждение мышцы сердца в г. Бишкек вызывали разовым внутрибрюшинным введением 0,025 мг/кг массы тела раствора эпинефрина гидрохлорида [177].

- 1 - контрольная группа;
- 2 - группа животных, которым вводили раствор эпинефрина гидрохлорида в дозе 0,025 мг/кг массы тела;
- 3 - группа крыс, получившие перорально милдронат в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней через 2 часа после введения раствора эпинефрина гидрохлорида;
- 4 - группа крыс, получившие перорально плацебо в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней через 2 часа после введения раствора эпинефрина гидрохлорида.

Изучение течения искусственно вызванного адреналинового повреждения миокарда у опытных животных на 3-й день нахождения на перевале Туя - Ашу, 3200 м над ур. моря.

Учитывая то, что в условиях высокогорной гипоксии экспериментальный кардионекроз имеет более тяжелое течение, что приводит к гибели большого числа животных [58], для воспроизведения модели катехоламинового повреждения миокарда у крыс в условиях высокогорья мы использовали меньшую дозу адреналина гидрохлорида - 0,015 мг/кг массы тела [178].

В исследовании использовались 40 белых беспородных лабораторных крыс массой 200-300 г на 3-й день пребывания животных на перевале Туя - Ашу, милдронат вводили животным однократно в брюшную полость.

В этой серии опытов животные также были разделены на 4 группы:

- 1 - контрольная группа;
- 2 - группа животных, которым вводили раствор эпинефрина гидрохлорида в дозе 0,015 мг/кг массы тела;
- 3 - группа крыс, получившие перорально милдронат в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней через 2 часа после введения раствора эпинефрина гидрохлорида;
- 4 - группа крыс, получившие перорально плацебо в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней через 2 часа после введения раствора эпинефрина гидрохлорида.

После введения раствора эпинефрина гидрохлорида дозе 0,015 мг/кг массы тела, животные стали не активными, слабыми, отказывались от воды и пищи, мало двигались, в основном лежали на боку или на животе.

Изучение течения искусственно вызванного адреналинового повреждения миокарда у опытных животных в условиях высокогорья на 30-й день (перевал Туя - Ашу, 3200 м над ур. моря).

Для искусственного повреждения мышцы сердца у крыс в горах, мы вводили раствор эпинефрина гидрохлорида в дозе 0,015 мг/кг массы тела.

Опыты были проведены на 40 белых беспородных лабораторных крысах массой 200-300 г на 30 - е сутки пребывания животных в условиях высокогорья (перевал Туя - Ашу, 3200 м. над ур. моря), милдронат вводили животным однократно внутрибрюшинно.

В этой серии опытов животные были разделены на 4 группы:

- 1 - контрольная группа;
- 2 - группа животных, которым вводили раствор эпинефрина гидрохлорида в дозе 0,015 мг/кг массы тела;
- 3 - группа крыс, получившие перорально милдронат в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней через 2 часа после введения раствора эпинефрина гидрохлорида;
- 4 - группа крыс, получившие перорально плацебо в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней через 2 часа после введения раствора эпинефрина гидрохлорида.

Изучение течения искусственно вызванного адреналинового повреждения миокарда у животных в процессе реадaptации на 3-й день (г. Бишкек, 760 м над ур. моря).

На сегодняшний день, невзирая на подробную разработку вопросов, касающихся постижения адаптивных сдвигов в организме человека и животных в горах, неудовлетворительно исследованы трудности, связанные с перемещением их с гор в равнинные (низкогорные) места обитания. Следственно представляется главным исследовать особенности течения экспериментального некроза миокарда при реадaptации животных к условиям низкогорья после нахождения в условиях высокогорья.

В этих условиях чрезвычайно важно изучение и выяснение резервных возможностей организма после возвращения в обычную среду обитания. В доступной нам литературе мы нашли лишь единичные работы, где исследовались особенности течения патологии сердечно - сосудистой системы при реадaptации к низкогорью [11, 12].

Изучение метаболических процессов в организме человека и животных после спуска в места низкогорья имеет крупное научно-теоретическое значение, от того что может содержать ценные данные, нужные для разработки мер коррекции постадаптационных сдвигов.

Адреналиновый кардионекроз при реадaptации крыс к условиям низкогорья моделировали одноразовым внутрибрюшинным введением раствора эпинефрина гидрохлорида в дозе 0,025 мг/кг массы тела.

В этой серии опытов животные были разделены на 4 группы:

- 1 - контрольная группа;
- 2 - группа животных, которым вводили раствор эпинефрина гидрохлорида в дозе 0,025 мг/кг массы тела;
- 3 - группа крыс, получившие перорально милдронат в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней через 2 часа после введения раствора эпинефрина гидрохлорида;
- 4 - группа крыс, получившие перорально плацебо в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней через 2 часа после введения раствора эпинефрина гидрохлорида.

Изучение течения искусственно вызванного адреналинового повреждения миокарда у опытных крыс на 7-й день реадaptации (г. Бишкек, 760 м над ур. моря).

В этой серии опытов было использовано 36 белых беспородных лабораторных крыс-самцов с массой тела 200 - 300 г., которые были разделены на 4 группы:

- 1 - контрольная группа;
- 2 - группа животных, которым вводили раствор эпинефрина гидрохлорида в дозе 0,025 мг/кг массы тела;
- 3 - группа крыс, получившие перорально милдронат в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней через 2 часа после введения раствора эпинефрина гидрохлорида;

- 4 - группа крыс, получившие перорально плацебо в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней через 2 часа после введения раствора эпинефрина гидрохлорида.

Изучение течения искусственно вызванного адреналинового повреждения миокарда у лабораторных крыс на 30-й день реадaptации (г. Бишкек, 760 м над ур. моря).

В этой серии опытов было использовано 40 белых беспородных лабораторных крыс-самцов с массой тела 200 - 300 г. Животные были разделены на 4 группы:

- 1 - контрольная группа;
- 2 - группа животных, которым вводили раствор эпинефрина гидрохлорида в дозе 0,025 мг/кг массы тела;
- 3 - группа крыс, получившие перорально милдронат в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней через 2 часа после введения раствора эпинефрина гидрохлорида;
- 4 - группа крыс, получившие перорально плацебо в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней через 2 часа после введения раствора эпинефрина гидрохлорида.

3.2. Изменения уровня показателей биомаркеров повреждения миокарда крыс в сравниваемых экспериментальных группах в условиях низкогорья и в разные периоды высокогорной адаптации с последующей реадaptацией на фоне применения милдроната

Изменения уровня показателей биомаркеров повреждения миокарда крыс в сравниваемых экспериментальных группах в условиях низкогорья

Таблица 3.1. - Уровень биомаркеров повреждения миокарда в сыворотке крови контрольных и опытных крыс до и после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо в условиях низкогорья

| Биомаркеры | 1 группа | 2 группа | 3 группа | 4 группа |
|------------|-------------|---------------|--------------|---------------|
| КФК-МВ | 194,7 ± 1,8 | 390,2 ± 18,1* | 208,3 ± 4,1* | 466,2 ± 6,7* |
| ТрТ | 0,3 ± 0,06 | 1,2 ± 0,15* | 0,5 ± 0,06* | 1,6 ± 0,1 |
| АсАТ | 241,6 ± 8,8 | 433,5 ± 21,7* | 267,8 ± 2,9* | 560,9 ± 10,3* |
| БСЖК | 1,1 ± 0,02 | 3,3 ± 0,08 * | 0,2 ± 0,05* | 3,9 ± 0,04* |

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

Из таблицы 3.1 ясно видно, что в условиях низкогорья после введения адреналина гидрохлорида животным 2-ой группы уровень КФК-МВ повысился с $194,7 \pm 1,8$ до $390,2 \pm 18,1$ ед/л, при $p < 0,001$. У животных с моделированным некрозом миокарда после десятидневного введения милдроната было отмечено снижение уровня КФК-МВ с $390,2 \pm 18,1$ до $208,3 \pm 4,1$ ед/л, который почти сравнялся с показателями контрольной группы ($p < 0,001$). При этом у животных 4-ой группы, в течение 10 дней получавших плацебо, уровень данного маркера по сравнению с животными 2-ой группы повысился с $390,2 \pm 18,1$ до $466,2 \pm 6,7$ ед/л, ($p < 0,006$), и был более чем в 2 раза выше, чем у животных 3-й группы, получавших милдронат.

Вторым важнейшим и высокочувствительным биомаркером повреждения миокарда является тропонин Т (ТнТ). Известно, что его уровень начинает повышаться уже примерно через 3-4 часа после ОИМ и значения этого показателя могут оставаться повышенными до 2 недель острого нарушения кровоснабжения миокарда [112].

Определение тропонина Т в сыворотке крови крыс через 18 часов после введения адреналина гидрохлорида в низкогорье показало, что его количество увеличилось с $0,3 \pm 0,06$ до $1,2 \pm 0,15$ нг/мл, при $p < 0,001$. У животных, получавших милдронат, по сравнению с группой крыс с моделированным некрозом миокарда, которые лечения не получали, отмечалось достоверное снижение уровня ТрТ с $1,2 \pm 0,15$ до $0,5 \pm 0,06$ нг/мл ($p < 0,006$). Обследование

крыс, получавших плацебо, также выявило некоторое повышение количества ТрТ с $1,2 \pm 0,15$ до $1,6 \pm 0,1$ нг/мл, которое, однако, не было статистически значимым ($p < 0,1$), по сравнению с животными 2-ой группы.

Уровень АсАТ в сыворотке крови у животных с моделированным некрозом миокарда повысился с $241,6 \pm 8,8$ до $433,5 \pm 21,7$ ед/л, при $p \leq 0,001$. После введения милдроната у животных 3-й группы отмечалось достоверное снижение уровня АсАТ с $433,5 \pm 21,7$ до $267,8 \pm 2,9$ ед/л, при $p \leq 0,001$. У животных 4-ой группы (получавших плацебо) уровень данного маркера продолжал расти и повысился с $433,5 \pm 21,7$ до $560,9 \pm 10,3$ ед/л, при $p < 0,001$.

Уровень кардиальной формы белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), в острой фазе моделированного катехоламинового некроза миокарда повысился с $1,1 \pm 0,02$ до $3,3 \pm 0,08$ нг/мл, при $p < 0,001$. У животных, которым в течение 10 дней вводили милдронат, уровень данного маркера снизился с $3,3 \pm 0,08$ до $0,2 \pm 0,05$ нг/мл, ($p < 0,001$) (рис. 3.1.).

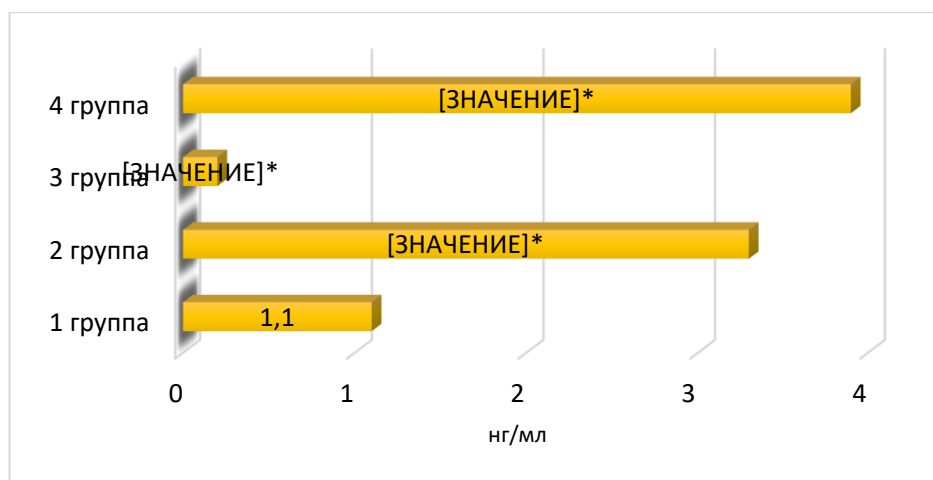


Рисунок 3.1. Уровень БСЖК в сыворотке крови контрольных и опытных крыс до и после моделирования некроза миокарда на фоне применения милдроната в г. Бишкек.

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

Обследование крыс, получавших плацебо, показало, что у животных этой группы уровень БСЖК продолжал расти и увеличился с $3,3 \pm 0,08$ до $3,9 \pm 0,04$ нг/мл при ($p < 0,01$) по сравнению с животными 2-ой группы.

Изменения уровня показателей биомаркеров повреждения миокарда крыс на 3-й день нахождения в Туя-Ашу

На рисунке 3.2. представлены данные о динамике уровней основных биомаркеров повреждения сердечной мышцы в сыворотке крови экспериментальных животных до и после моделирования некроза миокарда на фоне применения милдроната и плацебо на 3-и сутки адаптации к условиям высокогорья.

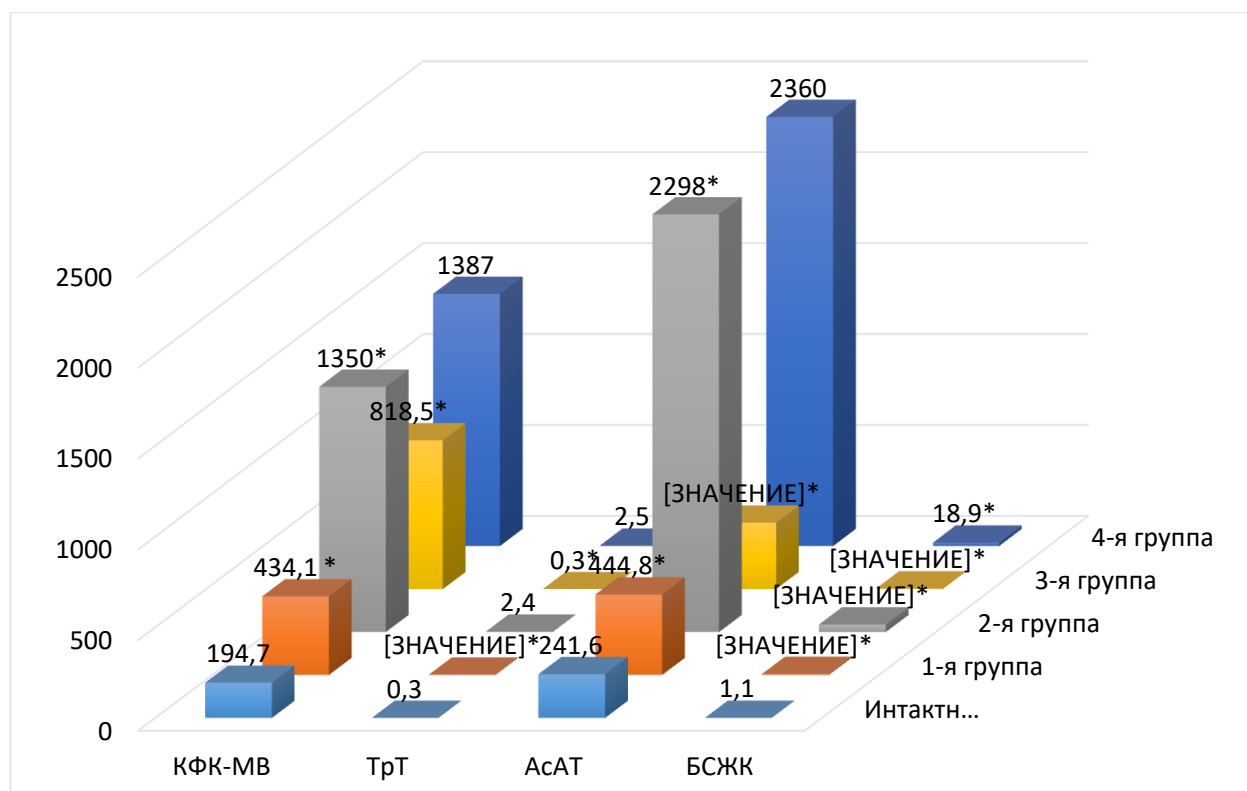


Рисунок 3.2. Уровень биомаркеров повреждения миокарда в сыворотке крови контрольных и опытных крыс до и после моделирования некроза миокарда на фоне применения милдроната и плацебо на 3-й день нахождения в Туя-Ашу.

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

Обследование животных на 3-й день адаптации к горному климату показало, что уровень КФК-МВ у интактных животных, который в условиях низкогорья составлял $194,7 \pm 1,8$, повысился до $434,1 \pm 31,1$ ед./л, при $p < 0,001$.

У животных с моделированным некрозом миокарда по сравнению с животными интактной группы, уровень КФК-МВ увеличился более, чем в 3 раза и составил $1350 \pm 56,3$ ед./л ($p < 0,001$).

После десятидневного введения милдроната количество данного маркера снизилось с $1350 \pm 56,3$ до $818,5 \pm 9,5$ ед. /л ($p < 0,001$), при этом показатель оставался почти в 2 раза выше, чем у интактных животных. У крыс, получивших плацебо в течение 10 дней, сохранилась тенденция к дальнейшему повышению уровня КФК – МВ с $1350 \pm 56,3$ до $1387 \pm 61,0$ ед. /л, при $p \leq 0,5$.

Уровень ТрТ в сыворотке крови интактных животных на 3-и сутки адаптации к условиям высокогорья по сравнению с интактными животными в условиях низкогогорья достоверно повысился с $0,3 \pm 0,06$ до $1,7 \pm 0,3$ нг/мл ($p < 0,003$). Определение тропонина Т в сыворотке крови крыс через 18 часов после введения адреналина гидрохлорида на 3-й день пребывания животных в Туя-Ашу показало, что количество тропонина Т увеличилось по сравнению с интактными животными с $1,7 \pm 0,3$ до $2,4 \pm 0,3$ нг/мл, при $p < 0,1$.

У животных, получавших милдронат по сравнению с группой животных с моделированным некрозом миокарда, отмечалось достоверное снижение уровня ТрТ с $2,4 \pm 0,3$ до $0,3 \pm 0,1$ нг/мл, при $p < 0,01$. Обследование крыс, получавших в течение 10 дней плацебо, также показало повышение количества ТрТ с $2,4 \pm 0,3$ до $2,5 \pm 0,3$ нг/мл, хотя и статистически незначимое ($p < 0,7$) по сравнению с животными 2-ой группы.

На 3-и сутки адаптации к горному климату уровень АсАТ в сыворотке крови интактных животных по сравнению с интактными животными в низкогогорье, увеличился с $241,6 \pm 8,8$ до $444,8 \pm 27,7$ ед/л, при $p < 0,001$. У животных с моделированным некрозом миокарда количество данного маркера в сыворотке крови увеличилось в 5 раз - с $444,8 \pm 27,7$ до 2298 ± 71 ед/л, по сравнению с животными 1-ой группы (при $p \leq 0,02$). После введения милдроната у животных 3- й группы отмечалось достоверное снижение уровня АсАТ с 2298 ± 71 до $365,4 \pm 17,7$ ед/л, при $p < 0,001$. А у животных 4-ой группы

(получавших плацебо) уровень маркера продолжал нарастать и достиг $2360 \pm 78,8$ ед/л.

Количественное содержание БСЖК в сыворотке крови интактных животных по сравнению с контрольными крысами в условиях низкогорья на 3-и сутки адаптации повысилось с $1,1 \pm 0,02$ до $6,1 \pm 0,3$ нг/мл, при $p \leq 0,001$. Уровень БСЖК после введения адреналина гидрохлорида резко возрос с $6,1 \pm 0,3$ до $42,1 \pm 3,4$ нг/мл, при $p \leq 0,001$. У животных с кардионекрозом, получивших милдронат в течение 10 дней, уровень данного маркера снизился с $42,1 \pm 3,4$ до $3,3 \pm 0,1$ нг/мл, при $p \leq 0,001$. Обследование крыс с кардионекрозом, получавших плацебо, также выявило снижение уровня БСЖК с $42,1 \pm 3,4$ до $18,9 \pm 0,09$ нг/мл, при $p \leq 0,001$, по сравнению с животными 2-ой группы.

Изменения уровня показателей биомаркеров повреждения миокарда крыс на 30-й день пребывания в Туя-Ашу

Результаты изучения количественного определения основных биомаркеров повреждения сердечной мышцы в сыворотке крови экспериментальных животных до и после моделирования некроза миокарда на фоне применения милдроната и плацебо на 30-и сутки адаптации к условиям горного климата представлены на рисунке 3.3.

Определение уровня КФК-МВ на 30-е сутки адаптации животных к условиям высокогорья показало, что количество этого биомаркера по сравнению с интактными животными в низкогорье было повышено в 2 раза - с $194,7 \pm 1,8$ до $380,6 \pm 19,3$ ед. /л, при $p < 0,001$. Введение адреналина гидрохлорида на 30-е сутки пребывания животных в условиях горного климата привело к достоверному увеличению уровня КФК-МВ в сыворотке крови крыс с $380,6 \pm 19,3$ до $719,3 \pm 17,7$ ед. /л, при $p < 0,001$.

После десятидневного введения милдроната крысам с катехоламиновым некрозом миокарда количество данного значительного маркера снизилось с $719,3 \pm 17,7$ до $303,4 \pm 4,8$ ед. /л ($p < 0,001$) и почти сравнялось с показателями

интактных крыс на 30-е сутки адаптации. У животных, получивших плацебо в течение 10 дней отмечалось недостоверное снижение уровня КФК-МВ с $719,3 \pm 17,7$ до $709,9 \pm 20,1$ ед. /л, при $p < 0,7$.

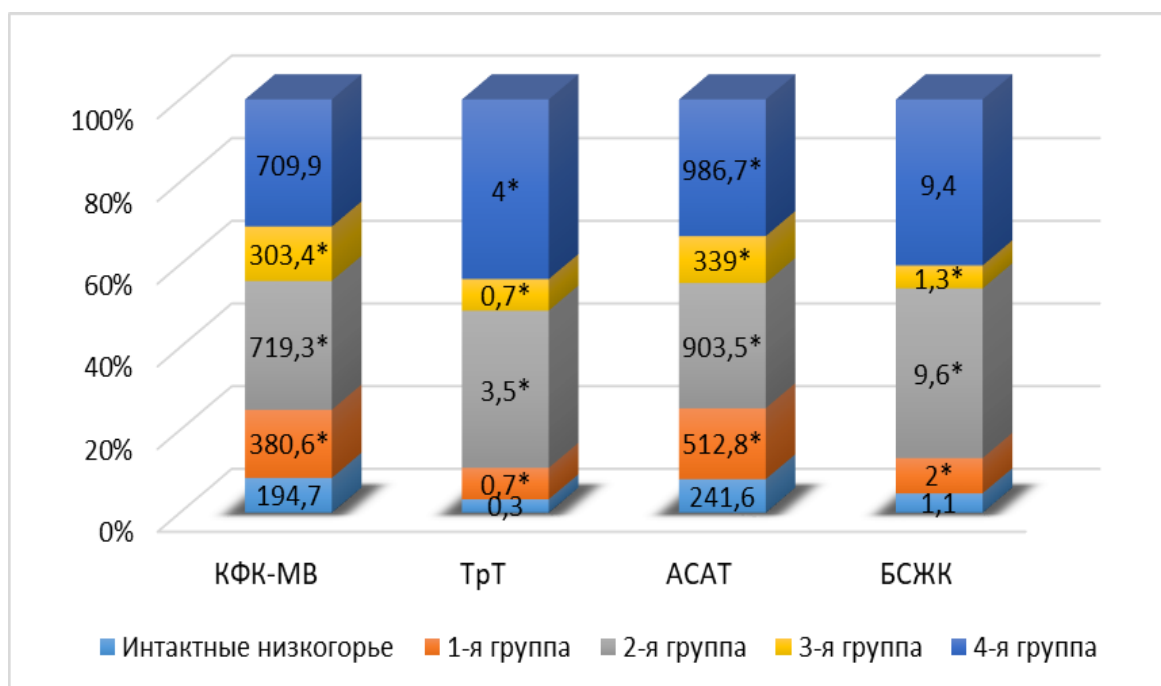


Рисунок 3.3. Уровень биомаркеров повреждения миокарда в сыворотке крови контрольных и опытных крыс до и после моделирования некроза миокарда с применением милдроната и плацебо на 30-е сутки адаптации.

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой в низкогорье; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

Количественное содержание ТрТ в крови на 30-е сутки пребывания животных в Туя-Ашу по сравнению с интактными крысами в низкогорье повысилось с $0,3 \pm 0,06$ до $0,7 \pm 0,1$ нг/мл, при $p < 0,01$. Определение тропонина Т в сыворотке крови крыс через 18 часов после моделирования катехоламинового некроза в условиях высокогорья на 30-й день адаптации показало, что количество тропонина Т значительно увеличилось с $0,7 \pm 0,1$ до $3,5 \pm 0,2$ нг/мл, при $p < 0,001$.

У животных, получавших в течение 10 дней лечение милдронатом по сравнению с группой с моделированным некрозом миокарда, отмечалось достоверное снижение уровня ТрТ с $3,5 \pm 0,2$ до $0,7 \pm 0,03$ нг/мл, при $p < 0,001$. Обследование крыс, получавших плацебо, также выявило через 10 дней

незначительное повышение количества ТрТ с $3,5 \pm 0,2$ до $4,0 \pm 0,04$ нг/мл, при $p < 0,03$ по сравнению с животными 2-ой группы.

На 30-е сутки адаптации к горному климату уровень АсАТ в сыворотке крови животных по сравнению с интактными животными в низкогорье повысился более, чем в 2 раза с $241,6 \pm 8,8$ до $512,8 \pm 20,4$ ед/л, при $p < 0,001$. У животных с моделированным некрозом миокарда количество этого маркера повысилось с $512,8 \pm 20,4$ до $903,5 \pm 21,6$ ед/л, по сравнению с 1-ой группой (при $p < 0,001$). После введения милдроната в течение 10 дней у животных 3-й группы отмечалось снижение уровня АсАТ в 2,5 раза - с $903,5 \pm 21,6$ до 339 ± 11 ед/л, при $p < 0,001$. А у животных 4-ой группы (получавших 10 дней плацебо) уровень маркера продолжал увеличиваться и повысился с $903,5 \pm 21,6$ до $986,7 \pm 16,8$ ед/л, при $p < 0,007$.

Содержание БСЖК в крови животных на 30-е сутки пребывания в Туя-Ашу по сравнению с интактными животными в низкогорье повысилось с $1,1 \pm 0,02$ до $2,0 \pm 0,2$ нг/мл, при $p < 0,002$. Уровень БСЖК после моделирования кардионекроза с помощью введения адреналина гидрохлорида повысился с $2,0 \pm 0,2$ до $9,6 \pm 0,4$ нг/мл, при $p < 0,001$. У животных, получавших лечение милдронатом уровень данного маркера снизился более чем в 7 раз - с $9,6 \pm 0,4$ до $1,3 \pm 0,08$ нг/мл, при $p < 0,001$. Обследование крыс, в течение 10 дней получавших плацебо, также показало снижение уровня БСЖК с $9,6 \pm 0,4$ до $9,4 \pm 0,3$ нг/мл по сравнению с животными 2-ой группы, хотя и статистически незначимое ($p < 0,7$).

Изменения уровня показателей биомаркеров повреждения миокарда крыс в сравниваемых экспериментальных группах на 3-и сутки реадaptации

Как уже было отмечено в обзоре литературы, сведения о течении процесса реадaptации организма после возвращения из высокогорья в низкогорье весьма малочисленны. Однако известно, что процесс реадaptации организма животных и человека также сопровождается напряжением всех физиологических систем организма, и, следовательно, особенности действия

лекарственных препаратов в процессе реадaptации представляют большой научный интерес.

Таблица 3.2 - Уровень биомаркеров повреждения миокарда в сыворотке крови контрольных и опытных крыс до и после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо на 3-и сутки реадaptации к условиям низкогогорья

| Биомаркеры | Интakтные низкогогорье | 1 группа | 2 группа | 3 группа | 4 группа |
|------------|------------------------|---------------|---------------|--------------|-------------|
| КФК-МВ | 194,7 ± 1,8 | 587,4 ± 23,0* | 720,2 ± 26,6* | 191,5 ± 1,2* | 712,4 ± 6,5 |
| ТрТ | 0,3 ± 0,06 | 1,9 ± 0,3* | 2,0 ± 0,3 | 0,3 ± 0,03* | 2,1 ± 0,1 |
| АсАТ | 241,6 ± 8,8 | 392,4 ± 22,1* | 788,9 ± 24,3* | 293 ± 3,3* | 556,4 ± 33* |
| БСЖК | 1,1 ± 0,02 | 6,4 ± 0,4* | 11,1 ± 1,0* | 0,9 ± 0,03* | 14,9 ± 0,5* |

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

Как видно из таблицы 3.2, на 3-и сутки реадaptации к условиям низкогогорья динамика изменения уровня биомаркеров в сыворотке крови имела такую же направленность, как и на 3 сутки пребывания животных в Туя-Ашу. Так, уровень КФК-МВ в сыворотке крови по сравнению с интактными животными в г. Бишкек повысился в 3 раза с $194,7 \pm 1,8$ до $587,4 \pm 23,0$ ед./л, при $p < 0,001$. Провоцирование катехоламинового некроза миокарда на 3-и сутки реадaptации к низкогогорью привело к достоверному повышению уровня КФК-МВ с $587,4 \pm 23,0$ до $720,2 \pm 26,6$ ед./л, при $p < 0,001$. У животных 3-й группы, получивших терапию милдронатом, количество маркера снизилось с $720,2 \pm 26,6$ до $191,5 \pm 1,2$ ед. /л и сравнялось с показателями интактных животных в низкогогорье. У животных, в течение 10 дней получивших плацебо, уровень КФК- МВ практически не изменился, снижение показателя с $720,2 \pm 26,6$ до $712,4 \pm 6,5$ ед. /л не было статистически значимым ($p < 0,7$).

Уровень ТрТ в крови животных на 3-и сутки реадaptации по сравнению с интактными животными в г. Бишкек увеличился с $0,3 \pm 0,06$ до $1,9 \pm 0,3$ нг/мл, при $p < 0,001$. Определение тропонина Т в сыворотке крови крыс после введения адреналина гидрохлорида на 3-й день реадaptации показало, что

количество тропонина Т увеличилось с $1,9 \pm 0,3$ до $2,0 \pm 0,3$ нг/мл, хотя и недостоверно ($p < 0,7$). У животных, получавших милдронат, по сравнению с группой с моделированным некрозом миокарда, отмечалось достоверное снижение уровня ТрТ с $2,0 \pm 0,3$ до $0,3 \pm 0,03$ нг/мл, при $p < 0,001$. Уровень ТрТ в сыворотке крови животных, получавших плацебо, не отличался от показателей животных 2-ой группы ($p < 0,8$).

На 3-и сутки реадaptации было выявлено, что количество АсАТ в крови животных по сравнению с показателями интактных крыс в г. Бишкек повысилось с $241,6 \pm 8,8$ до $392,4 \pm 22,1$ ед/л, при $p < 0,001$. Уровень АсАТ в сыворотке крови у животных с моделированным некрозом миокарда повысился с $392,4 \pm 22,1$ до $788,9 \pm 24,3$ ед/л (при $p < 0,001$). После десятидневного введения милдроната животным 3-й группы отмечалось достоверное снижение уровня АсАТ с $788,9 \pm 24,3$ до $293 \pm 3,3$ ед/л, при $p < 0,001$. А у животных 4-ой группы, в течение 10 дней получавших плацебо, уровень данного маркера снизился с $788,9 \pm 24,3$ до $556,4 \pm 33$ ед/л, ($p < 0,001$), хотя и оставался более чем в 2 раза выше, чем у интактных животных в низкогорье (рис. 3.4.).



Рисунок 3.4. Уровень АсАТ в сыворотке крови контрольных и опытных крыс до и после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо на 3-и сутки реадaptации к условиям низкогорья.

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

БСЖК на 3-и сутки реадaptации по сравнению с показателями интактных крыс в г. Бишкек достоверно увеличился с $1,1 \pm 0,02$ до $6,4 \pm 0,4$ нг/мл, при $p < 0,001$. После введения адреналина гидрохлорида уровень данного маркера повысился с $6,4 \pm 0,4$ до $11,1 \pm 1,0$ нг/мл, при $p < 0,001$. Лечение милдронатом привело к снижению БСЖК с $11,1 \pm 1,0$ до $0,9 \pm 0,03$ нг/мл, при $p < 0,001$. Обследование крыс, получавших плацебо, показало что уровень БСЖК продолжал увеличиваться и достиг $14,9 \pm 0,5$ нг/мл ($p < 0,003$ по сравнению с животными 2-ой группы).

Изменения уровня показателей биомаркеров повреждения миокарда крыс в сравниваемых экспериментальных группах на 7-е сутки реадaptации

На 7-е сутки реадaptации животных к условиям низкогорья уровень КФК-МВ по сравнению с показателями интактной группы животных в низкогорье увеличился с $194,7 \pm 1,8$ до $395,5 \pm 50,2$ ед./л, при $p < 0,001$. У животных с моделированным некрозом миокарда при реадaptации к низкогорью на 7-е сутки по сравнению с животными интактной группы, наблюдалось достоверное повышение уровня КФК-МВ с $395,5 \pm 50,2$ до $890,2 \pm 27,9$ ед./л, при $p < 0,001$, т.е. в 2 раза (табл. 3.3).

Таблица 3.3 - Уровень биомаркеров повреждения миокарда в сыворотке крови контрольных и опытных крыс до и после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо на 7-е сутки реадaptации к условиям низкогорья

| Биомаркеры | Интактные низкогорье | 1 группа | 2 группа | 3 группа | 4 группа |
|------------|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| КФК-МВ | $194,7 \pm 1,8$ | $395,5 \pm 50,2^*$ | $890,2 \pm 27,9^*$ | $300,6 \pm 9,8^*$ | $766,7 \pm 6,4$ |
| ТрТ | $0,3 \pm 0,06$ | $0,8 \pm 0,06^*$ | $5,6 \pm 0,2^*$ | $0,4 \pm 0,05^*$ | $1,5 \pm 0,1^*$ |
| АсАТ | $241,6 \pm 8,8$ | $411,2 \pm 25,7^*$ | $829,5 \pm 22,5^*$ | $299,1 \pm 12,5^*$ | $781,4 \pm 9,8$ |
| БСЖК | $1,1 \pm 0,02$ | $3,4 \pm 0,5^*$ | $5,0 \pm 0,4^*$ | $2,1 \pm 0,3^*$ | $8,3 \pm 0,06^*$ |

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

При сравнении показателей уровня КФК-МВ у животных 2-ой группы с животными 3-й группы, получивших 10-дневный курс лечения милдронатом,

количество данного маркера снизилось почти в 3 раза с $890,2 \pm 27,9$ до $300,6 \pm 9,8$ ед./л, при $p < 0,001$. У животных, в течение 10 дней получивших плацебо, также наблюдалось снижение уровня КФК-МВ с $890,2 \pm 27,9$ до $766,7 \pm 6,4$ ед./л, при $p < 0,1$.

Количество Тропонина Т в сыворотке крови крыс на 7-е сутки реадaptации по сравнению с интактной группой животных повысилось с $0,3 \pm 0,06$ до $0,8 \pm 0,06$ нг/мл, при $p < 0,001$. Введение адреналина гидрохлорида на 3-й день реадaptации вызвало значительное увеличение ТрТ с $0,8 \pm 0,06$ до $5,6 \pm 0,2$ нг/мл, при $p < 0,001$. У животных, получавших милдронат по сравнению с группой нелеченных животных с моделированным некрозом миокарда, отмечалось достоверное снижение уровня ТрТ с $5,6 \pm 0,2$ до $0,4 \pm 0,05$ нг/мл, при $p < 0,001$. Уровень ТрТ в сыворотке крови животных, получавших плацебо, по сравнению с животными 2-ой группы также статистически значимо снизился с $5,6 \pm 0,2$ до $1,5 \pm 0,1$ нг/мл, при $p < 0,001$ (рис.3.5.).



Рисунок 3.5. Уровень ТрТ в сыворотке крови контрольных и опытных крыс до и после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо на 7-е сутки реадaptации к условиям низкогорья.

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

Из таблицы 3.3 видно, что на 7-е сутки реадaptации уровень АсАТ в сыворотке крови животных второй группы по сравнению с показателями интактных крыс увеличился с $241,6 \pm 8,8$ до $411,2 \pm 25,7$ ед/л, при $p < 0,001$. Искусственное адреналиновое повреждение миокарда привело к увеличению количества этого маркера с $411,2 \pm 25,7$ до $829,5 \pm 22,5$ ед/л, по сравнению с показателями животных 1-ой группы ($p < 0,001$). После введения милдроната животным 3-й группы отмечалось достоверное снижение уровня АсАТ с $829,5 \pm 22,5$ до $299,1 \pm 12,5$ ед/л, при $p < 0,001$. А у животных 4-ой группы, в течение 10 дней получавших плацебо, уровень маркера недостоверно снизился с $829,5 \pm 22,5$ до $781,4 \pm 9,8$ ед/л, при $p < 0,06$. Уровень БСЖК на 7-е сутки реадaptации по сравнению с интактными животными увеличился с $1,1 \pm 0,02$ до $3,4 \pm 0,5$ нг/мл, при $p < 0,04$. После введения адреналина гидрохлорида уровень данного маркера возросло с $3,4 \pm 0,5$ до $5,0 \pm 0,4$ нг/мл, при $p < 0,01$. У животных, получивших лечение милдронатом уровень данного маркера снизился в 3,3 раза с $5,0 \pm 0,4$ до $2,1 \pm 0,3$ нг/мл, при $p < 0,001$. Обследование крыс, получавших в течение 10 дней плацебо, также выявило дальнейшее повышение уровня БСЖК с $5,0 \pm 0,4$ до $8,3 \pm 0,06$ нг/мл, при $p < 0,001$ по сравнению с животными 2-ой группы.

Изменения уровня показателей биомаркеров повреждения миокарда крыс в сравниваемых экспериментальных группах на 30-е сутки реадaptации

Динамика показателей уровня биомаркеров повреждения миокарда у крыс, включенных в данное исследование, представлена в таблице 3.4.

Таблица 3.4 - Уровень биомаркеров повреждения миокарда в сыворотке крови контрольных и опытных крыс до и после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо на 30-е сутки реадaptации к условиям низкогогорья

| Группа животных | Интakтные низкогогорье | 1 группа | 2 группа | 3 группа | 4 группа |
|-----------------|------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|------------------|
| КФК-МВ | $194,7 \pm 1,8$ | $290,8 \pm 14,0^*$ | $657,5 \pm 14,3^*$ | $201,2 \pm 7,8^*$ | $717,2 \pm 15,2$ |
| ТрТ | $0,3 \pm 0,06$ | $0,5 \pm 0,05^*$ | $3,2 \pm 0,6^*$ | $0,1 \pm 0,03^*$ | $3,7 \pm 0,1$ |
| АсАТ | $241,6 \pm 8,8$ | $371,1 \pm 14,5^*$ | $768,6 \pm 18,1^*$ | $271,9 \pm 8,2^*$ | $813,2 \pm 17,0$ |
| БСЖК | $1,1 \pm 0,02$ | $0,9 \pm 0,06^*$ | $16,0 \pm 0,9^*$ | $0,7 \pm 0,02^*$ | $10,5 \pm 0,2^*$ |

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

Из таблицы 3.4 видно, что на 30-е сутки реадaptации к низкогорью, уровень КФК-МВ по сравнению с животными интактной группы увеличился с $194,7 \pm 1,8$ до $290,8 \pm 14,0$ ед./л, при $p < 0,001$. У животных с моделированным некрозом миокарда на 30-е сутки реадaptации к низкогорью по сравнению с животными 1 группы, наблюдалось достоверное повышение уровня КФК-МВ в 2 раза - с $290,8 \pm 14,0$ до $657,5 \pm 14,3$ ед./л, при $p < 0,001$.

У животных 3-й группы, получивших лечение милдронатом, количество маркера снизилось в 3 раза с $657,5 \pm 14,3$ до $201,2 \pm 7,8$ ед./л, при $p \leq 0,001$ (рис.3.6.). У животных, получивших в течение 10 дней плацебо наблюдалось дальнейшее повышение уровня данного маркера с $657,5 \pm 14,3$ до $717,2 \pm 15,2$ ед./л, при $p < 0,08$.

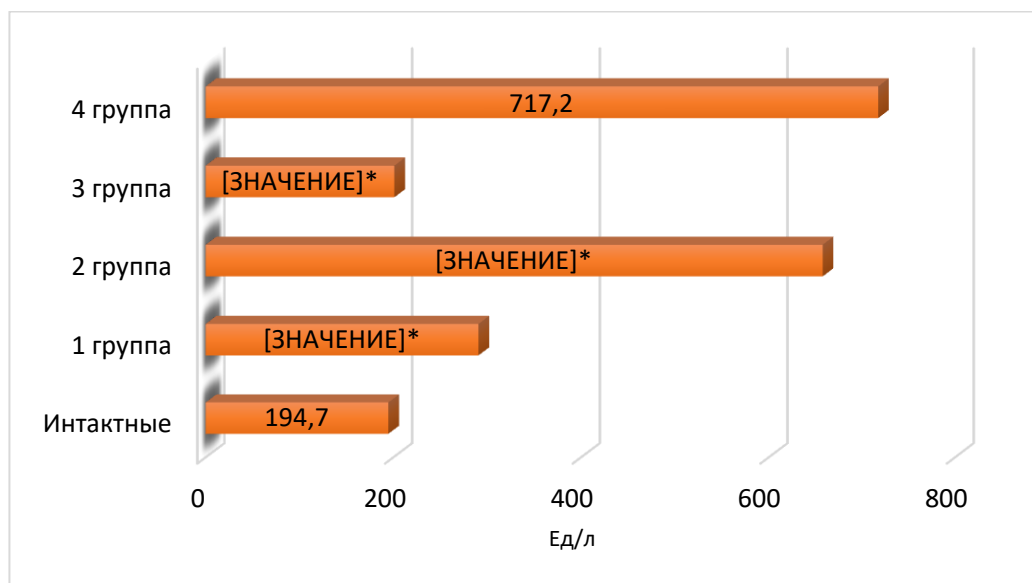


Рисунок 3.6. Уровень КФК-МВ в сыворотке крови контрольных и опытных крыс до и после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо на 30-е сутки реадaptации к условиям низкогорья.

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

Уровень тропонина Т в сыворотке крови крыс на 30-е сутки реадaptации по сравнению с интактными животными повысился с $0,3 \pm 0,06$ до $0,5 \pm 0,05$ нг/мл, при $p < 0,004$. После введения адреналина гидрохлорида на 30-й день

реадаптации количество тропонина Т достоверно увеличилось с $0,5 \pm 0,05$ до $3,2 \pm 0,6$ нг/мл, при $p < 0,001$.

У животных, получавших терапию милдронатом по сравнению с не лечеными животными с моделированным некрозом миокарда, отмечалось достоверное снижение уровня ТрТ с $3,2 \pm 0,6$ до $0,1 \pm 0,03$ нг/мл, при $p < 0,001$. Уровень ТрТ в сыворотке крови животных, в течение 10 дней получавших плацебо, продолжал увеличиваться, и по сравнению с животными 2-ой группы повысился с $3,2 \pm 0,6$ до $3,7 \pm 0,1$ нг/мл, при $p < 0,3$.

На 30-е сутки реадaptации уровень АсАТ в сыворотке крови животных второй группы по сравнению с интактной группой увеличился с $241,6 \pm 8,8$ до $371,1 \pm 14,5$ ед/л, при $p < 0,001$. При моделировании некроза миокарда с помощью введения адреналина гидрохлорида уровень этого маркера по сравнению с животными 1-ой группы повысился в 2 раза - с $371,1 \pm 14,5$ до $768,6 \pm 18,1$ ед/л, (при $p < 0,001$). После десятидневного лечения милдронатом у животных 3-й группы отмечалось достоверное снижение уровня АсАТ с $768,6 \pm 18,1$ до $271,9 \pm 8,2$ ед/л, при $p < 0,001$. А у животных 4-ой группы (получавших плацебо) уровень АсАТ продолжал нарастать и повысился с $768,6 \pm 18,1$ до $813,2 \pm 17,0$ ед/л, при $p < 0,08$.

Уровень БСЖК на 30-е сутки реадaptации по сравнению с интактными животными увеличился с $1,1 \pm 0,02$ до $0,9 \pm 0,06$ нг/мл, при $p < 0,02$. После провоцирования кардионекроза уровень данного маркера повысился с $0,9 \pm 0,06$ до $16,0 \pm 0,9$ нг/мл, при $p < 0,001$. У животных, пролеченных милдронатом уровень данного маркера снизился с $16,0 \pm 0,9$ до $0,7 \pm 0,02$ нг/мл, при $p < 0,001$. Обследование крыс, 10 дней получавших плацебо, также показало достоверное снижение уровня БСЖК с $16,0 \pm 0,9$ до $10,5 \pm 0,2$ нг/мл, при $p < 0,001$ по сравнению с животными 2-ой группы.

Заключение

Таким образом, под действием экзогенно вводимого адреналина и естественных факторов высокогорья, приводящих к развитию гипоксии, у животных с моделированным некрозом миокарда уровень всех основных

биомаркеров повреждения миокарда КФК– МВ, АсАТ, тропонина Т и БСЖК достоверно повышался как в высокогорье, так и в разные сроки адаптации к условиям высокогорья и реадаптации к низкогорью.

При экспериментальном адреналиновом кардионекрозе наиболее выраженные изменения показателей количественного содержания «ранних» биомаркеров повреждения миокарда в сыворотке крови, таких как КФК-МВ, АсАТ и БСЖК регистрировались на 3-и сутки адаптации животных к условиям высокогорья. Так, уровень КФК –МВ у крыс 2-ой группы достигал $1350 \pm 56,3$ ед./л, хотя при реадаптации на 30-й день этот показатель понизился в динамике до $657,5 \pm 14,3$ ед./л, но значений, сопоставимых с показателями животных с кардионекрозом в условиях низкогорья - $390,2 \pm 18,1$ ед./л не достиг.

При оценке уровня АсАТ в этой же группе крыс было выявлено, что количество его повысилось до 2298 ± 71 ед./л, самый низкий порог этого биомаркера составил $768,6 \pm 18,1$ ед/л у животных с кардионекрозом на 30-е сутки реадаптации. При изучении показателя БСЖК у крыс с кардионекрозом на 3-й день пребывания в условиях высокогорья, уровень его достигал $42,1 \pm 3,4$ нг/мл, самый низкий порог этого маркера регистрировался в пределах $5,0 \pm 0,4$ нг/мл на 7-е сутки реадаптации к низкогорью.

Наиболее высокий порог уровня тропонина Т в крови животных с моделированным некрозом миокарда составил $5,6 \pm 0,2$ нг/мл на 7-й день реадаптации, повышенный уровень которого сохранялся в течение 7-14 суток, что делает его удобным для поздней диагностики ИМ.

Результаты проведенных исследований показали, что пероральное введение милдроната в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней крысам с экспериментальным катехоламиновым некрозом миокарда приводило к снижению количества маркерных ферментов КФК-МВ, ТрТ, АсАТ, БСЖК, что свидетельствует об эффективности применения милдроната при катехоламиновом поражении миокарда.

Так, уровень АсАТ в сыворотке крови животных после лечения в условиях низкогорья был наиболее приближен к норме и составил $267,8 \pm 2,9$

ед/л. Также имело место достоверное снижение уровней КФК-МВ и ТрТ в крови у животных с моделированным некрозом миокарда на 3-и сутки реадaptации до $191,5 \pm 1,2$ ед/л. У животных 3-й группы уровень ТрТ после введения милдроната в разные периоды адаптации и реадaptации уменьшался до значений, которые входят в пределы физиологической нормы.

По показателю уровня БСЖК положительная динамика к уменьшению до показателей контрольных величин лучше всего проявлялась после лечения животных с кардионекрозом в условиях низкогорья, а также на 3-и и 30-е сутки реадaptации к условиям низкогорья.

Проведенное экспериментальное контролируемое исследование продемонстрировало эффективность перорального введения милдроната в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней крысам с моделированным катехоламиновым некрозом миокарда в отношении количественного содержания биомаркеров повреждения миокарда по сравнению с плацебо, а также подтвердило хорошую переносимость и безопасность изучаемого препарата.

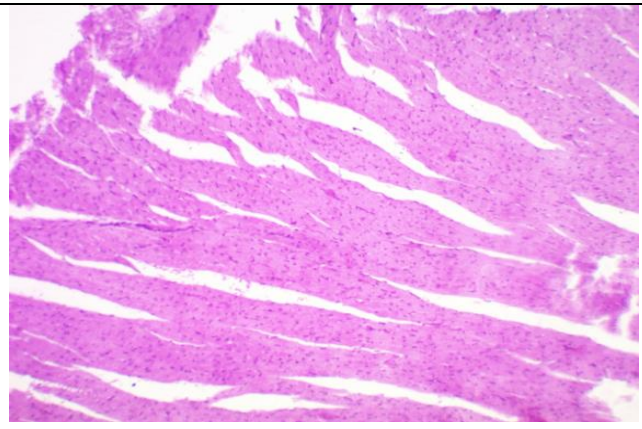
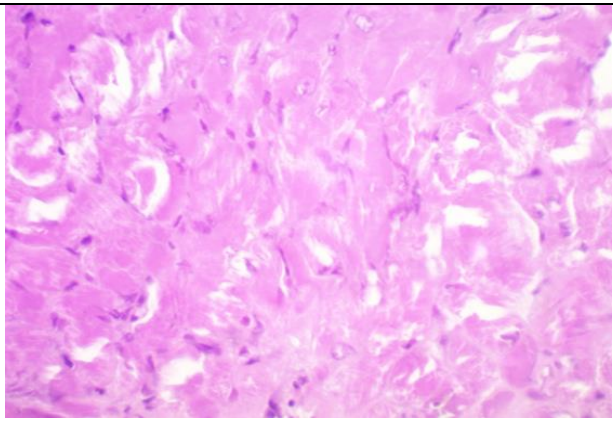
3.3. Морфологические изменения миокарда у крыс с моделированным некрозом миокарда в условиях низкогорья и в разные периоды высокогорной адаптации с последующей реадaptацией на фоне применения милдроната

Морфологические изменения миокарда крыс в сравниваемых экспериментальных группах в условиях низкогорья

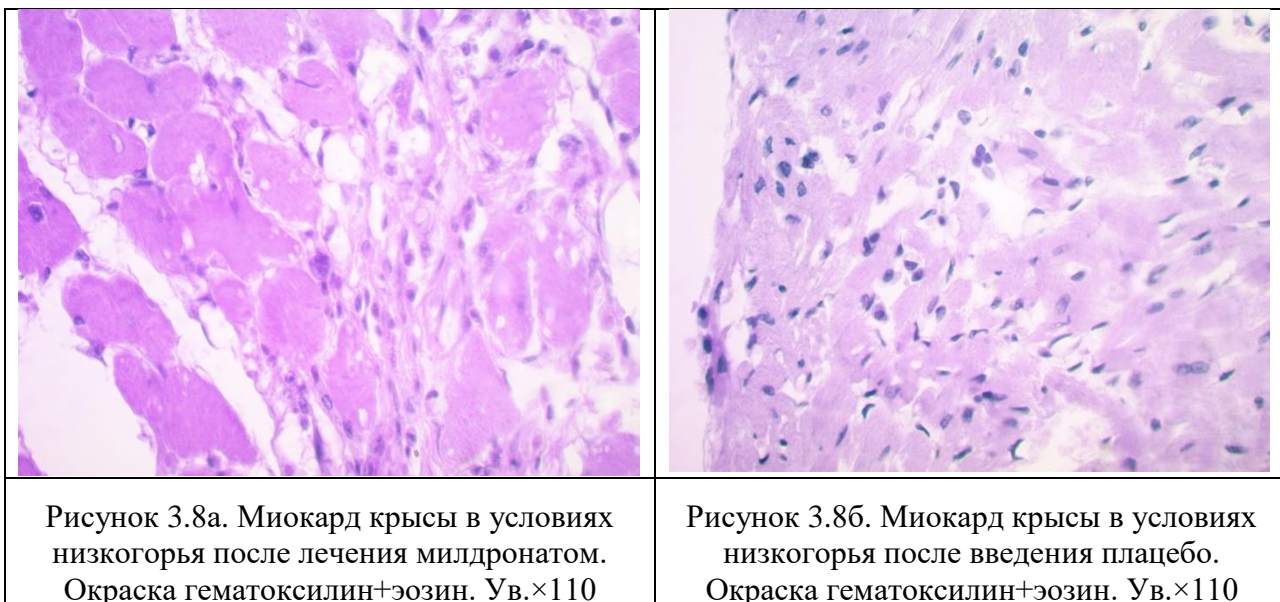
Морфологическое исследование сердца у интактных крыс в условиях низкогорья показало миокард обычного строения, в котором миокардиоциты расположены компактно, в них хорошо выражены поперечная и продольная исчерченность. Ядра кардиомиоцитов темно окрашены, обычных размеров, отдельные из них умеренно увеличены. Сосуды микроциркуляции умеренно полнокровны, в периваскулярных пространствах умеренное скопление

жидкости. Эндо- и эпикард не утолщены, представлены нежной волокнистой соединительной тканью, строма малозаметна (рис. 3.7а).

Изучение миокарда у крыс, получавших адреналина гидрохлорида в дозе 0,025 мг/кг массы тела в условиях низкогорья выявило, что структура миокарда сохранена, в единичных кардиомиоцитах нормальное строение нарушено – не равномерное утолщение, исчезновение исчерченности, деформация мышечных волокон. Местами границы кардиомиоцитов смазаны, не выражены. В единичных кардиомиоцитах явления дистрофии более выражены, вплоть до фрагментации, или вакуолизации цитоплазмы. Основные изменения обнаружены в субэндотелиальной зоне, и они носят очаговый характер. Кровеносные сосуды умеренно полнокровны (рис. 3.7б).

| | |
|---|--|
|  |  |
| Рисунок 3.7а. Миокард интактной крысы в условиях низкогорья. Окраска гематоксилин+эозин. Ув.×110 | Рисунок 3.7б. Миокард крысы с катехоламинавым кардионекрозом в условиях низкогорья. Окраска гематоксилин+эозин. Ув.×110 |

При микроскопическом изучении сердечной мышцы у животных, которым вводили милдронат, было отмечено, что структура миокарда сохранена в пределах нормы. В толще миокарда, преимущественно в субэндокардиальной зоне, имелись небольшие очажки пролиферации соединительнотканых клеток, хотя поврежденных кардиомиоцитов и некроз их не обнаружены. Микроциркуляторное русло умеренно полнокровно, кое-где в миокарде межмышечный отек (рис. 3.8а).



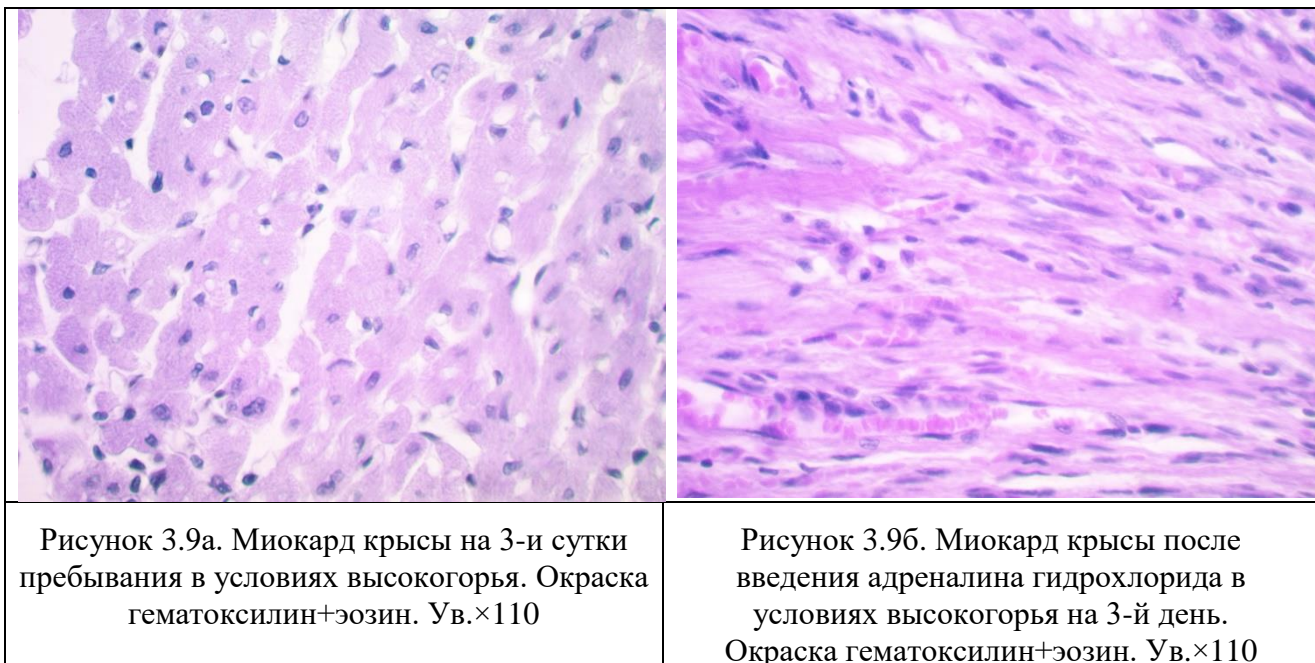
Данные микроскопического исследования препаратов сердца крыс после введения плацебо показали явления умеренной дистрофии в единичных миоцитах в виде деформации мышечных клеток и единичных вакуолей. Кое-где по ходу сосудов выражен отек. Сосуды микроциркуляции умеренно полнокровны. В толще миокарде встречаются очаги пролиферации мезенхимальных клеток (рис. 3.8б).

Морфологические изменения миокарда крыс в сравниваемых экспериментальных группах на 3-и сутки в условиях высокогорья

При гистологическом исследовании миокарда у крыс, умерщвленных на 3-и сутки пребывания в условиях высокогорья было отмечено, что структура его сохранена, отдельные кардиомиоциты умеренно гипертрофированы. Дистрофически измененных миоцитов практически нет. Сосуды микроциркуляции полнокровны. Имеются единичные дистрофичные миоциты (рис. 3.9а).

При гистологическом исследовании миокарда у крыс, умерщвленных после введения адреналина через 3 суток пребывания животных в условиях высокогорья, визуализировались выраженные микроциркуляторные изменения в виде резко выраженного полнокровия, единичных кровоизлияний, периваскулярного отека. Массовых некрозов не наблюдалось, но небольшие

группы кардиомиоцитов повреждены: вакуолизация цитоплазмы, деформация самих волокон, распад цитоплазмы на отдельные фрагменты. Кое-где межмышечный отек, и отек по ходу сосудов. Основные изменения отмечены в субэндокардиальной зоне (рис. 3.9б).

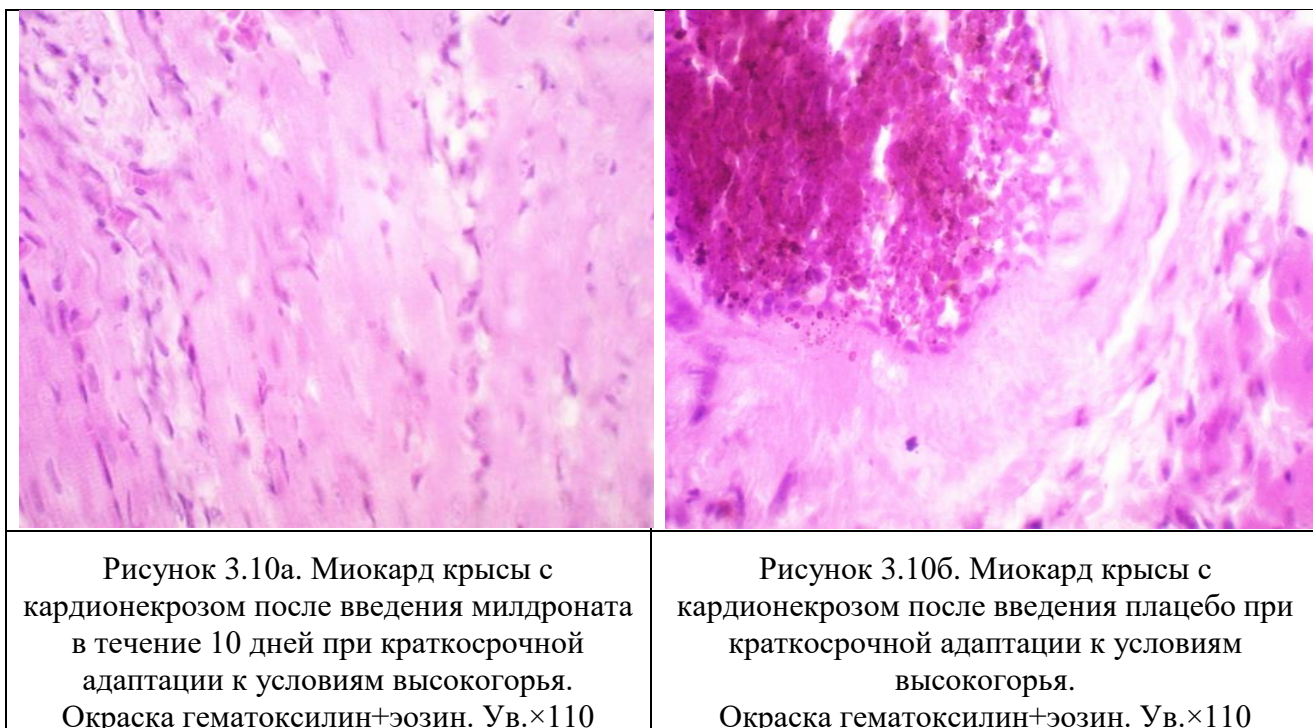


Данные микроскопического исследования препаратов среза через левый отдел сердца у крыс, получивших милдронат в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней через 2 часа после введения адреналина гидрохлорида продемонстрировали фокусы скопления мезенхимальных клеток, в основном гистиоцитов и фибробластов.

Очагов поврежденных миоцитов не обнаружили. Имелись отдельные гипертрофированные миоциты; выражены микроциркуляторные нарушения: полнокровие, стазы, преимущественно в субэндокардиальной зоне (рис. 3.10а).

При микроскопическом изучении сердечной мышцы у животных с моделированным кардионекрозом в условиях краткосрочной адаптации к условиям высокогорья, которым вводили плацебо, обращают на себя внимание выраженные микроциркуляторные нарушения: застой крови, стаз, периваскулярный и межмышечный отек, имелись небольшие очаги (4-5 мышечных волокон) с явлениями дистрофии в виде гомогенизации,

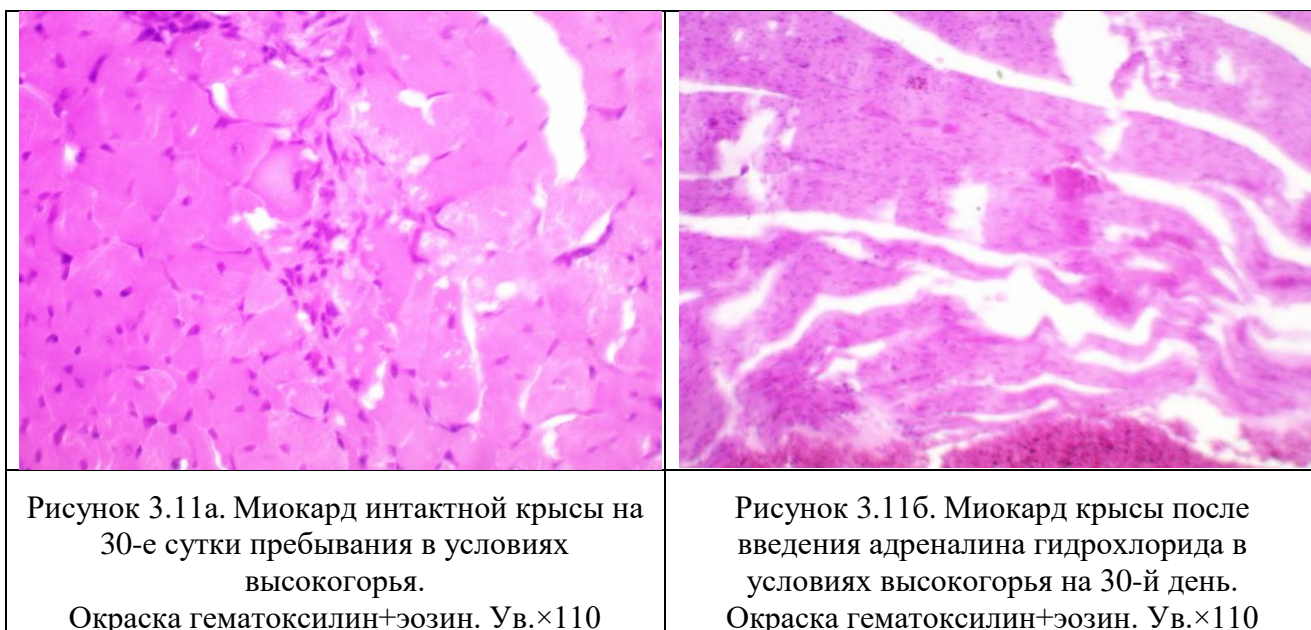
вакуолизации и деформации. Обнаружены единичные фокусы скопления гистиоцитов и фибробластов (рис. 3.10б).



Морфологические изменения миокарда крыс в сравниваемых экспериментальных группах на 30-е сутки в условиях высокогорья

Морфологическое исследование миокарда у интактных крыс на 30-е сутки пребывания в условиях высокогорья показало, что структура миокарда не нарушена, обращает на себя внимание резко выраженные нарушения в микроциркуляторном русле: застой, стазы и небольшие очажки кровоизлияний в миокарде. В отдельных микрососудах гиалиновые тромбы. В части кардиомиоцитов обнаружены явления дистрофии. Несколько больше, чем во всех предыдущих наблюдениях, встречаются гипертрофированные кардиомиоциты, причем чаще они встречались в субэндокардиальной зоне (рис. 3.11а).

В миокарде крыс после введения адреналина гидрохлорида в дозе 0,015 мг/кг массы тела на 30-е сутки пребывания их в условиях высокогорья обращают на себя внимание выраженные микроциркуляторные нарушения в виде стаза, полнокровия и сладж в отдельных сосудах.



Обнаружены единичные небольшие фокусы повреждения миоцитов в основном расположенные по ходу измененных сосудов. Расположение миоцитов довольно плотное, межмышечные границы не выражены (рис. 3.11б).

Исследование миокарда крыс с экспериментальным кадионекрозом, леченных милдронатом, показало значительное количество гипертрофированных миоцитов в левом отделе, причем обнаруживались они во всех слоях миокарда.

Также выявлялись микроциркуляторные нарушения – они однотипны во всех наблюдениях не только данной группы. В субэндокардиальной зоне имеются очаги скопления фибробластов. В единичных миоцитах явления дистрофии (рис. 3.12а).

Морфологическое исследование миокарда крыс, получивших плацебо продемонстрировало наличие значительного количества гипертрофированных кардиомиоцитов. В толще миокарда – скопления фибробластов в виде небольших очажков и усиление каркаса за счет утолщения соединительнотканых волокон, и возможно, синтеза их фибробластами, т.к. увеличение волокон чаще по периферии накоплений фибробластов. Микроциркуляторные нарушения выражены слабо, хотя в некоторых капиллярах все еще имелись склеенные (сладж) эритроциты (рис. 3.12б).

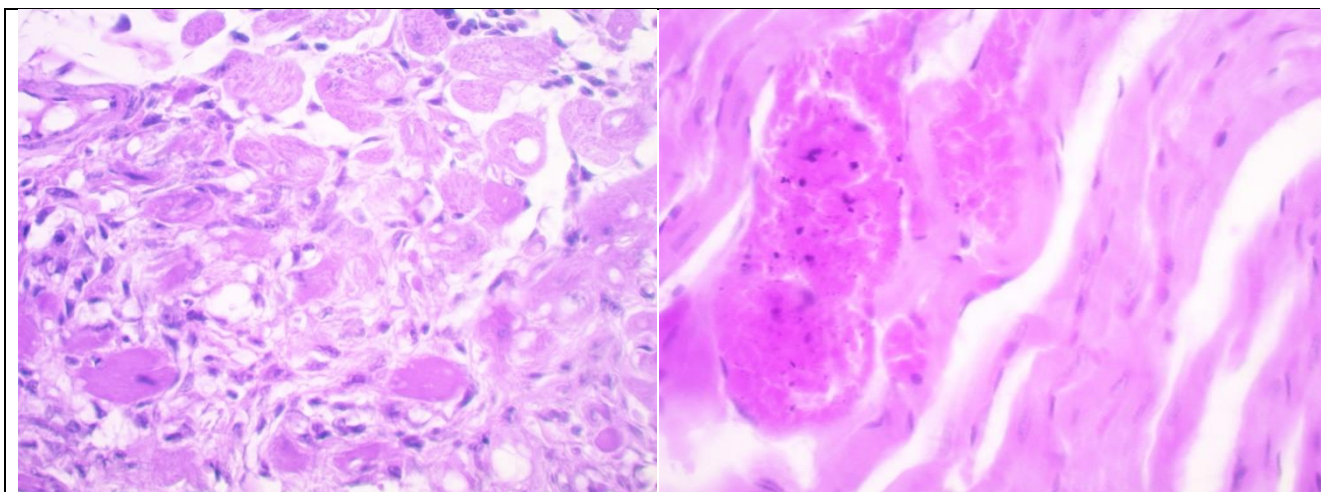


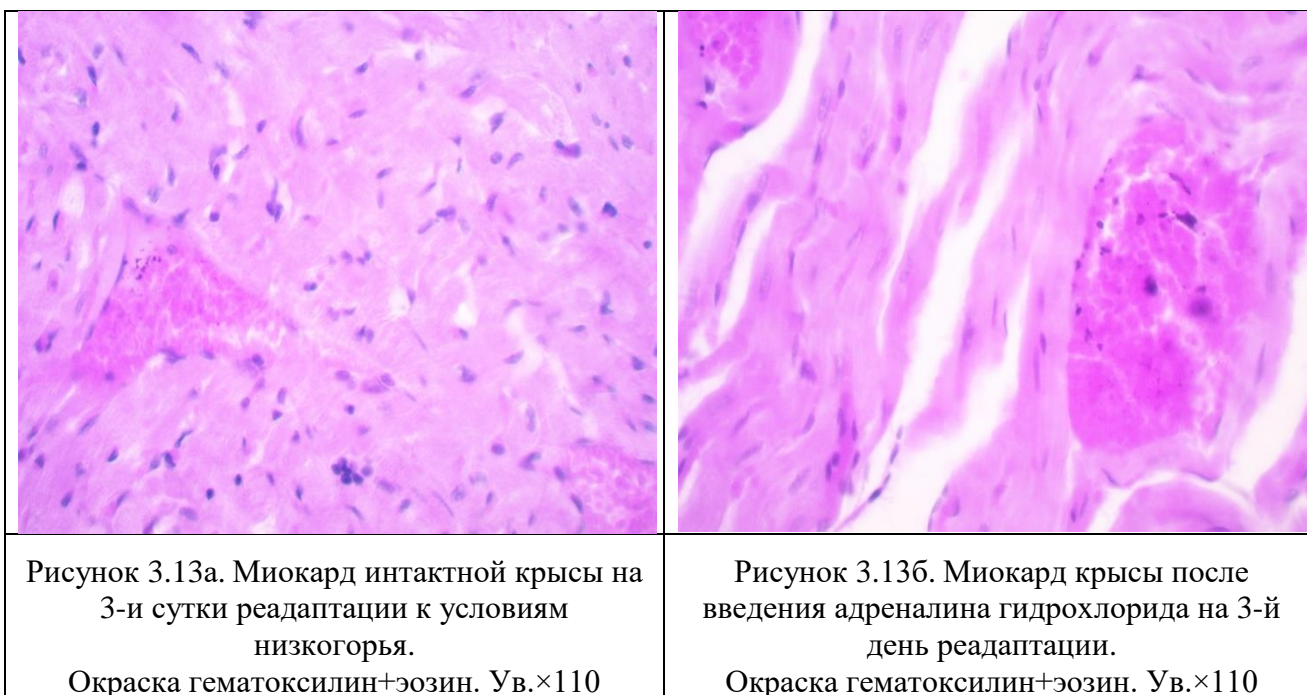
Рисунок 3.12а. Миокард крысы с кардионекрозом после введения милдроната в течение 10 дней при 30-дневной адаптации к условиям высокогорья. Окраска гематоксилин+эозин. Ув.×110

Рисунок 3.12б. Миокард крысы с кардионекрозом после введения плацебо при долгосрочной адаптации к условиям высокогорья. Окраска гематоксилин+эозин. Ув.×110

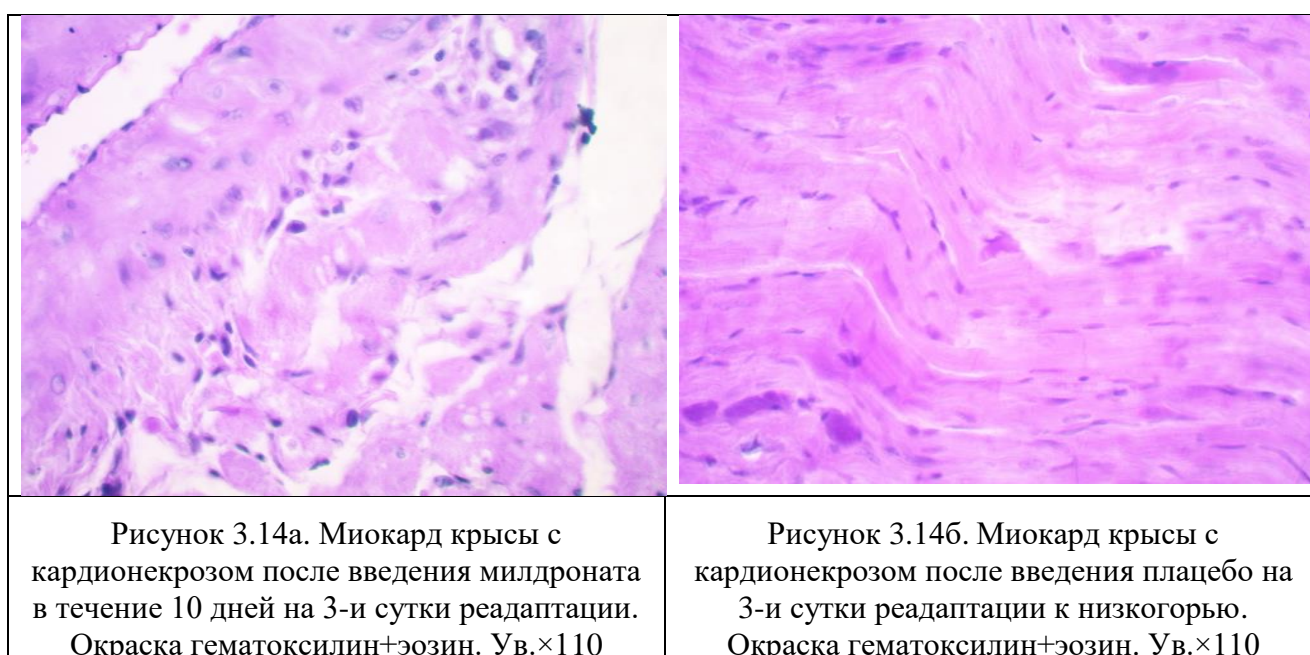
Морфологические изменения миокарда крыс в сравниваемых экспериментальных группах на 3-и сутки реадaptации

При микроскопическом исследовании миокарда интактных крыс на 3-и сутки реадaptации к условиям низкогогорья было отмечено, что структура его сохранена, наблюдалось полнокровие, в мягких сосудах застой, иногда- сладж. Выражен периваскулярный отек. Несколько чаще, чем в других группах встречаются утолщение миоцитов. В отдельных миоцитах явления дистрофии в виде гомогенизации, деформации. Миоциты расположены плотно друг к другу (рис. 3.13а).

При изучении среза сердца через оба желудочка у крыс с моделированным кардионекрозом на 3-й день реадaptации обращают на себя внимание 2 момента: 1) выраженные микроциркуляторные нарушения в обоих отделах сердца – застойное полнокровие, сладж - феномен, периваскулярные отеки, утолщения сосудистой стенки и их гомогенизация; 2) чаще, чем в других наблюдениях встречаются гипертрофированные миоциты, в то же время имеются и дистрофичные миоциты (рис.3.13б).



Данные микроскопического исследования миокарда у крыс с экспериментальным кардионекрозом, леченных милдронатом на 3-и сутки реадaptации показали микроциркуляторные нарушения в виде выраженного полнокровия, застоя и кровоизлияний. В отдельных сосудах – сладж. В части миоцитов – явления дистрофии. Кое-где небольшие скопления фибробластов. Строма миокарда усилена. Часть миоцитов гипертрофирована (рис. 3.14а).

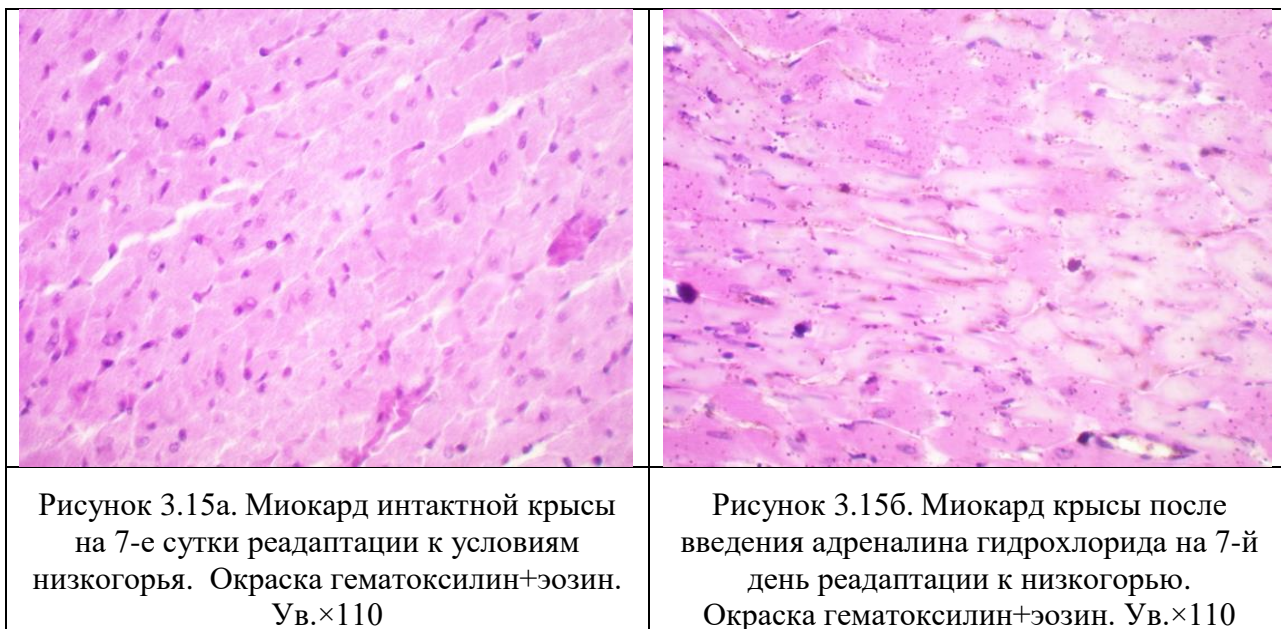


При исследовании миокарда крыс с кардионекрозом, получивших плацебо на 3-и сутки реадaptации обращает внимание большое количество

гипертрофированных миоцитов. Кроме того, в части миоцитов имеются явления дистрофии в виде гомогенизации и деформации, «стирания» границы между миоцитами. По ходу сосудов выражен отек, кое-где отек наблюдается и между миоцитами. Строма миокарда местами, особенно по ходу сосудов, усилена. Скопления мезенхимальных клеток обнаруживаются в основном в субэндокардиальной зоне (рис. 3.14б).

Морфологические изменения миокарда крыс в сравниваемых экспериментальных группах на 7-е сутки реадaptации

При микроскопическом исследовании препаратов сердца интактных крыс на 7-е сутки реадaptации, обращают на себя внимание резко выраженные гемодинамические нарушения в виде застоя, сладж, кровоизлияний в миокард. В отдельных микрососудах наблюдались фибриновые тромбы. По ходу сосудов отек (межмышечный). В части миоцитов выявлялись дистрофические изменения – гомогенизация и деформация. В субэндокардиальной зоне небольшие клеточные скопления. Строма миокарда усилена (рис. 3.15а).

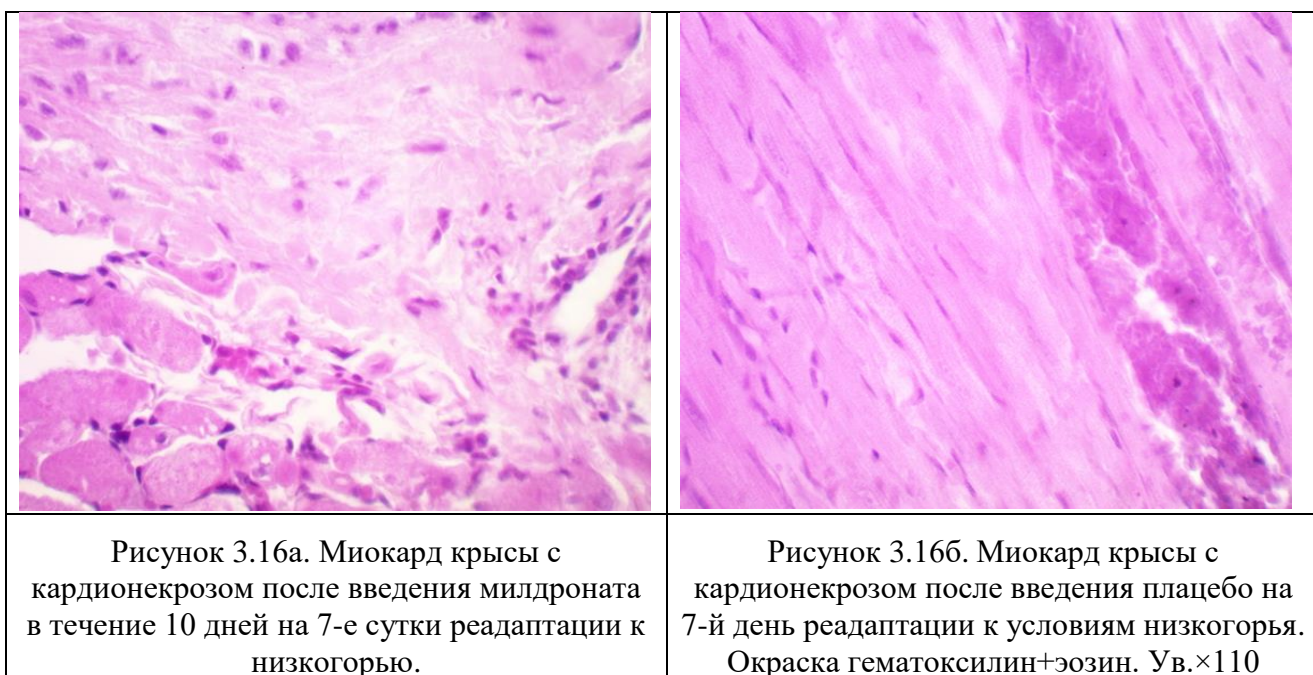


При морфологическом изучении сердца крыс с моделированным кардионекрозом при реадaptации на 7-й день, помимо гемодинамических нарушений в толще миокарда отмечались фокусы тяжелой дистрофии миоцитов, где обычная структура миоцитов стерта, деформирована, граница

между мышцами смазана. В некоторых участках видны скопления мезенхимальных клеток. Встречаются гипертрофированные миоциты (рис. 3.15б).

Данные микроскопического исследования миокарда у крыс с катехоламиновым кардионекрозом, леченных милдронатом на 7-е сутки реадaptации показали большое количество миоцитов, цитоплазма которых зернистая или вакуолизирована. Также миоциты настолько набухшие, что кажутся гипертрофированными. Во всех слоях имелись кровоизлияния; резко выраженное полнокровие, стаз и сладж. По ходу многих сосудов - отек; сосудистая стенка утолщена, иногда гомогенна (рис. 3.16а).

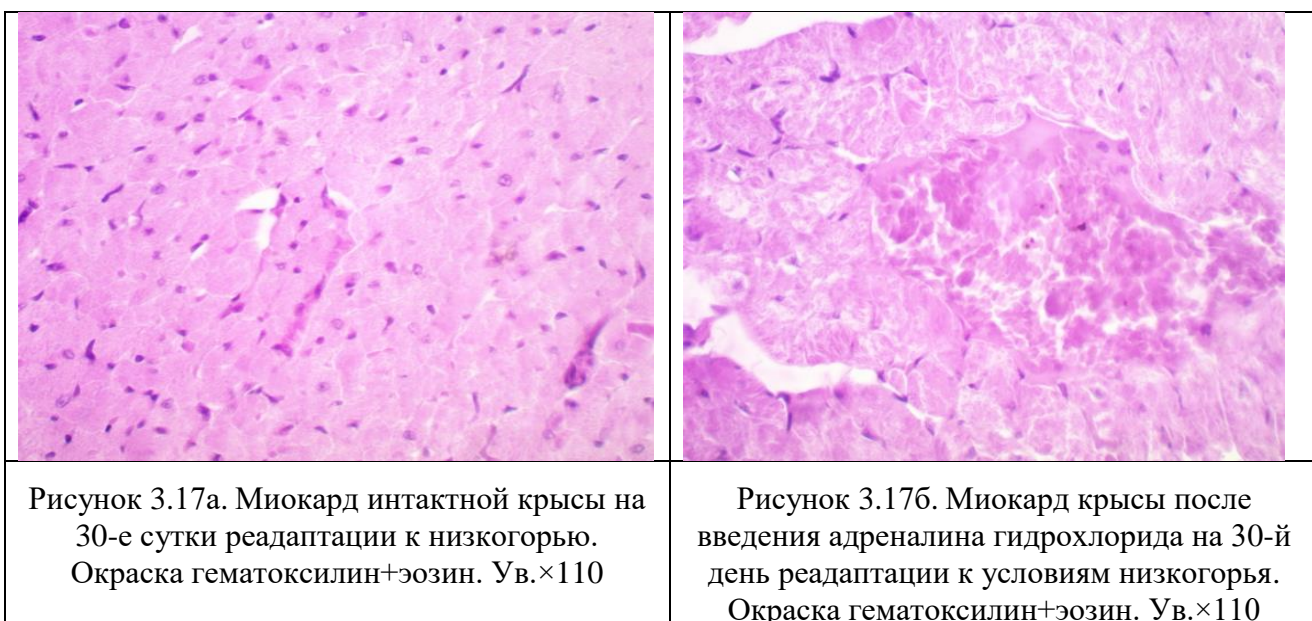
Морфологическое исследование миокарда крыс с катехоламиновым кардионекрозом, получивших плацебо на 7-й день реадaptации продемонстрировало гемодинамические нарушения: множество кровоизлияний во всех слоях миокарда. Сосуды резко полнокровны, застойны. По ходу сосудов выраженный отек, сами сосуды утолщены, иногда стенка сосуда в состоянии плазматического пропитывания, гомогенны. Много дистрофически измененных миоцитов; проявления дистрофии трафаретны. Во внутреннем слое миокарда гомогенизированные и деформированные миоциты. Строма усилена и отечна (рис. 3.16б).



Морфологические изменения миокарда крыс в сравниваемых экспериментальных группах на 30-е сутки реадaptации

При гистологическом исследовании миокарда интактных крыс на 30-е сутки реадaptации к условиям низкогогорья обращают внимание отдельные сосуды миокарда: стенка которых утолщена, часто однородна как при плазматическом пропитывании, просвет сужен. По ходу сосудов умеренный отек. Миоциты практически не изменены, за исключением отдельных миоцитов, в которых отмечается гомогенизация. В субэндокардиальной зоне “плоскостные” кровоизлияния (рис. 3.17а).

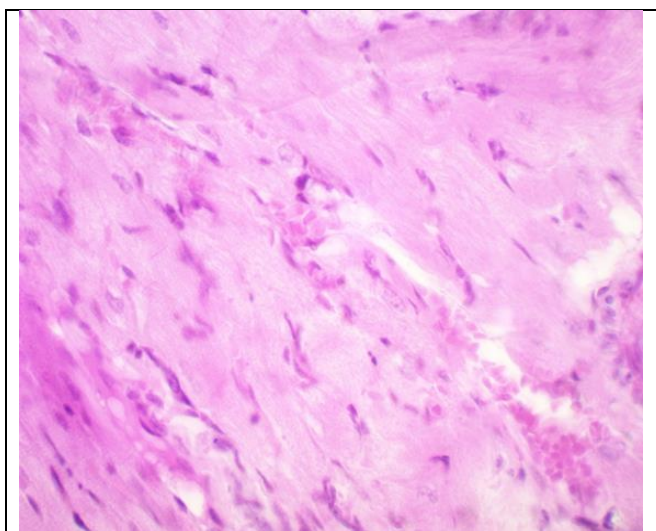
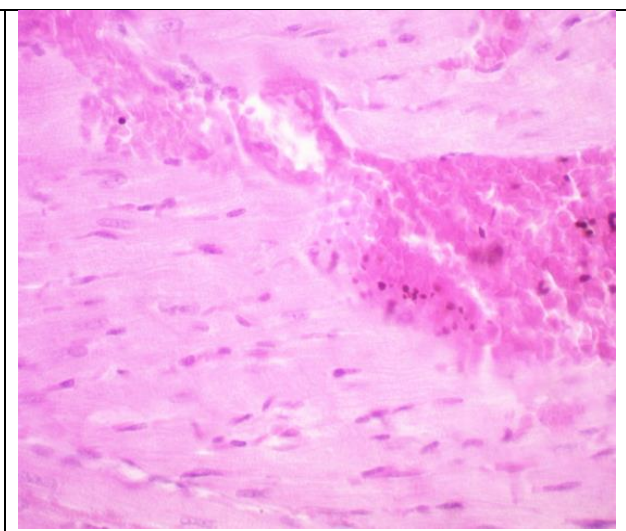
При изучении среза сердца через оба отдела у крыс с моделированным кардионекрозом на 30-й день реадaptации обращают внимание выраженные гемодинамические нарушения: полнокровие, сладж, периваскулярные отеки и единичные мелкоочаговые кровоизлияния в глубоких слоях миокарда. В части миоцитов явления дистрофии, местами выраженные до распада группы мышечных клеток. Обращает внимание, что дистрофия миоцитов часто носит фокусный характер (рис. 3.17б).



Данные микроскопического исследования сердца крыс с моделированным кардионекрозом леченных милдронатом, на 30-й день

реадаптации продемонстрировал миокард обычного строения с немногочисленными гипертрофированными миоцитами. В небольшой части миоцитов наблюдались явления дистрофии в виде зернистости цитоплазмы. Сосудистое русло умеренно полнокровно. Фокусов некроза не обнаружено (рис. 3.18а).

Морфологическое исследование миокарда крыс с кардионекрозом получивших плацебо, на 30-е сутки реадаптации продемонстрировало пролиферацию соединительнотканых клеток между мышцами, в значительной части миоцитов наблюдались явления дистрофии: гомогенизация, вакуолизация и деформация. Отмечался межмышечный отек; кровоизлияния во всех слоях миокарда, иногда довольно массивные. Стенка отдельных сосудов утолщена, однородна. Встречались гипертрофированные миоциты (рис. 3.18б).

| | |
|--|---|
|  |  |
| <p>Рисунок 3.18а. Миокард крысы с кардионекрозом после введения милдроната в течение 10 дней на 30-е сутки реадаптации к низкогорью. Окраска гематоксилин+эозин. Ув.×110</p> | <p>Рисунок 3.18б. Миокард крысы с кардионекрозом после введения плацебо на 30-й день реадаптации к условиям низкогорья. Окраска гематоксилин+эозин. Ув.×110</p> |

Резюмируя результаты изучения морфологических изменений миокарда у крыс с моделированным некрозом миокарда в условиях низкогорья и в разные периоды высокогорной адаптации с последующей реадаптацией, можно заключить, что внутрибрюшинное введение 0,1% раствора адреналина гидрохлорида экспериментальным крысам приводило к очагово-диффузному

поражению всех отделов сердца и в финале заканчивалось формированием периваскулярного и межмышечного отека.

Следует отметить, что выраженность гемодинамических нарушений в виде кровоизлияний во все слои миокарда, и резкое полнокровие капилляров миокарда выходила на первое место. Описанные очагово-диффузные поражения миокарда у крыс с моделированным кардионекрозом были наиболее выражены у животных на 3-й день реадaptации к условиям низкогорья.

Введение милдроната экспериментальным животным с моделированным кардионекрозом в дозе 50 мг/кг массы тела в течение 10 дней способствовало регенерации стромы и кардиомиоцитов, пролиферации мезенхимальных элементов в миокарде экспериментальных животных.

Наиболее отчетливо положительное влияние милдроната на структуру миокарда проявилось у животных с кардионекрозом на 30 сутки реадaptации, у которых морфологическое исследование выявило миокард обычного строения с немногочисленными гипертрофированными миоцитами с отсутствием признаков некроза.

3.4. Влияние милдроната на динамику уровня лактата и показателей электролитного состава крови в сравниваемых экспериментальных группах в условиях низкогорья, высокогорья и в процессе реадaptации

Исследование обмена веществ путем определения промежуточных и конечных продуктов представляет важное значение для понимания процессов метаболизма, которые протекают в разные периоды жизнедеятельности организма в зависимости от условий окружающей среды, что позволяет в действительности считать их важными звеньями метаболизма.

Лактат (молочная кислота), как продукт гликолиза, является индикатором анаэробного метаболизма клеток. При снижении доставки кислорода к клеткам увеличивается продукция лактата и повышается его содержание в крови. Для

оценки результативности транспорта кислорода при критических состояниях содержание лактата в крови является важнейшим критерием при определении уровня тканевой гипоксии.

В нашем исследовании количественное содержание лактата в сыворотке крови интактных крыс в условиях низкогорья регистрировалось на уровне $1,56 \pm 0,03$ ммоль/л. После введения адреналина гидрохлорида уровень его увеличился с $1,56 \pm 0,03$ до $1,64 \pm 0,01$ ммоль/л, при $p < 0,004$. У животных с экспериментальным кардионекрозом, леченных милдронатом, наблюдалось снижение количества лактата до уровня его содержания в крови интактных крыс - $1,56 \pm 0,003$ ммоль/л, что указывает на способность милдроната повышать устойчивость животных к кислородной недостаточности ($p < 0,006$). Уровень лактата в крови крыс, получавших плацебо, продолжал нарастать и повысился разные сроки адаптации с $1,64 \pm 0,02$ до $1,90 \pm 0,006$ ммоль/л, при $p < 0,001$ (табл. 3.5).

Таблица 3.5 - Уровень лактата в сыворотке крови контрольных и опытных крыс после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо в разные сроки адаптации

| Группа животных | Условия низкогорья | Адаптация на 3-и сутки | Адаптация на 30-е сутки |
|-----------------|--------------------|------------------------|-------------------------|
| 1 группа | $1,56 \pm 0,03$ | $1,61 \pm 0,01^*$ | $1,66 \pm 0,01^*$ |
| 2 группа | $1,64 \pm 0,02^*$ | $2,88 \pm 0,01^*$ | $2,31 \pm 0,02^*$ |
| 3 группа | $1,56 \pm 0,003^*$ | $1,78 \pm 0,006^*$ | $1,59 \pm 0,003^*$ |
| 4 группа | $1,90 \pm 0,006^*$ | $2,97 \pm 0,01^*$ | $2,27 \pm 0,1$ |

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

На 3-и сутки адаптации к горному климату было выявлено, что уровень лактата в крови интактных животных повысился с $1,56 \pm 0,03$ до $1,61 \pm 0,01$ ммоль/л, при $p < 0,001$. После моделирования кардионекроза у крыс количество его увеличилось почти в 2 раза - с $1,61 \pm 0,01$ до $2,88 \pm 0,01$ ммоль/л, при $p < 0,001$.

Уровень лактата после десятидневного введения милдроната животным с кардионекрозом достоверно снизился с $2,88 \pm 0,01$ до $1,78 \pm 0,006$ ммоль/л ($p < 0,001$), хотя и не достиг показателей интактных крыс. А у крыс с кардионекрозом, получавших плацебо, количественное содержание лактата в сыворотке крови животных увеличилось с $2,88 \pm 0,01$ до $2,97 \pm 0,01$ ммоль/л, при $p < 0,001$.

На 30-е сутки адаптации к горному климату у интактных животных количество лактата продолжало нарастать и увеличилось с $1,56 \pm 0,03$ до $1,66 \pm 0,01$ ммоль/л, при $p < 0,001$. У крыс с моделированным некрозом миокарда повышение его уровня было еще более значительным - с $1,66 \pm 0,01$ до $2,31 \pm 0,02$ ммоль/л, при $p < 0,001$. Введение милдроната животным в течение 10 дней привело к снижению уровня лактата с $2,31 \pm 0,02$ до $1,59 \pm 0,003$ ммоль/л, при $p < 0,001$, причем, этот показатель оказался ниже, чем у интактных животных. У животных, получавших плацебо, уровень лактата в крови также снизился, хотя и недостоверно, с $2,31 \pm 0,02$ до $2,27 \pm 0,1$ ммоль/л, при $p < 0,7$ (табл. 3.5).

Динамика показателей уровня лактата в сыворотке крови экспериментальных животных исследуемых групп в разные сроки реадaptации представлена в таблице 3.6.

Таблица 3.6. - Уровень лактата в сыворотке крови контрольных и опытных крыс после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо в разные периоды реадaptации

| Группа животных | Условия низкогорья | Реадaptация на 3-и сутки | Реадaptация на 7-е сутки | Реадaptация на 30-е сутки |
|-----------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 1 группа | $1,56 \pm 0,03$ | $1,58 \pm 0,02^*$ | $1,64 \pm 0,02^*$ | $1,57 \pm 0,04$ |
| 2 группа | $1,64 \pm 0,02^*$ | $1,96 \pm 0,02^*$ | $1,96 \pm 0,01^*$ | $1,96 \pm 0,009^*$ |
| 3 группа | $1,56 \pm 0,003^*$ | $1,60 \pm 0,03^*$ | $1,60 \pm 0,005^*$ | $1,57 \pm 0,007^*$ |
| 4 группа | $1,90 \pm 0,006^*$ | $2,27 \pm 0,1^*$ | $2,18 \pm 0,02$ | $2,41 \pm 0,01^*$ |

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

Так, при реадaptации к условиям низкогогорья в крови у интактных крыс, по сравнению скрысами 1-ой группы, на 3-и сутки отмечалось достоверное повышение содержания лактата - с $1,56 \pm 0,03$ до $1,58 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$), на 7-е и сутки 30-е сутки тенденция к повышению уровня лактата сохранилась: с $1,56 \pm 0,03$ до $1,64 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,01$) на 7-е сутки и на 30-е сутки с $1,56 \pm 0,03$ до $1,57 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,1$).

У животных с моделированным некрозом миокарда при разных сроках реадaptации отмечалось достоверное повышение уровня лактат в крови: на 3-и сутки с $1,58 \pm 0,02$ до $1,96 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$), на 7-е сутки с $1,64 \pm 0,02$ до $1,96 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,001$), на 30-е сутки с $1,57 \pm 0,04$ до $1,96 \pm 0,009$ ммоль/л ($p < 0,001$).

После введения животным милдроната в течение 10 дней, было выявлено достоверное снижение уровня лактата на разных сроках реадaptации: на 3-и сутки с $1,96 \pm 0,02$ до $1,60 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,001$), на 7-е сутки с $1,96 \pm 0,01$ до $1,60 \pm 0,005$ ммоль/л ($p < 0,001$); на 30-е сутки уровень лактата практически сравнился с показателями интактных животных - $1,57 \pm 0,007$ ммоль/л ($p < 0,001$).

А у крыс, получивших плацебо, также, как и у животных первой группы, при реадaptации отмечалось повышенное содержание уровня лактата: на 3-и сутки его количество возросло с $1,96 \pm 0,02$ до $2,27 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,01$); на 7-е сутки - с $1,96 \pm 0,01$ до $2,18 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$); на 30-е сутки - с $1,96 \pm 0,009$ до $2,41 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,001$).

На основе проведенных исследований было продемонстрировано, что уровень содержания лактата в сыворотке крови животных с экспериментальным катехоламиновым кардионкерозом достигал пиковых значений на 3-и сутки адаптации и составлял $2,88 \pm 0,01$ ммоль/л. Уровень молочной кислоты в сыворотке крови животных после введения адреналина гидрохлорида при реадaptации на 3-и сутки повысился до $1,96 \pm 0,02$ ммоль/л, и оставался без изменений при исследовании этого метаболита на 7-е и 30-е сутки реадaptации.

Результаты экспериментальной работы продемонстрировали, что пероральное введение милдроната в дозе пятьдесят мг/кг массы тела один раз в сутки в течение десяти дней крысам с экспериментальным адреналиновым кардионекрозом приводило к снижению количественного содержания лактата в сыворотке крови животных, что свидетельствует об эффективности применения милдроната при катехоламиновом поражении миокарда. Так, уровень лактата в сыворотке крови экспериментальных животных 3-й группы, пролеченных милдронатом, снизился до $1,59 \pm 0,003$ ммоль/л на 30-й день адаптации животных к условиям высокогорья.

Низкий порог этого метаболита в крови животных при реадaptации к низкогорью отмечался на 30-е сутки и составлял $1,57 \pm 0,007$ ммоль/л, что соответствует значениям, характерным для интактных крыс в условиях низкогорья.

Нарушение доставки кислорода к тканям, который приводит к нарушениям обмена пирувата, выражается в накоплении молочной кислоты, увеличении дефицита щелочи и снижении системного кислотно-основного состояния. Уровень лактата оценивается как один из основных маркеров тканевой гипоксии. Доказана роль оценки уровня лактата крови у больных, находящихся в критическом состоянии, в качестве показателя эффективности проводимой терапии [185, 186]. Следовательно, снижение концентрации лактата крови после применения милдроната у животных свидетельствует о снижении уровня тканевой гипоксии и адекватности проводимого лечения.

Ионы магния и кальция, натрия и калия являются электролитами, с помощью которых электрический баланс жизненно важных органов находится в постоянстве. В обзоре литературы было отмечено, что как под воздействием экстремальных факторов высокогорья, так и в процессе реадaptации к низкогорью, могут развиваться нарушения электролитного гомеостаза.

Результаты наших исследований электролитного обмена представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7. - Уровень электролитов в сыворотке крови контрольных и опытных крыс после моделирования некроза миокарда в условиях низкогогорья с последующим применением милдроната и плацебо

| Группа животных | 1 группа | 2 группа | 3 группа | 4 группа |
|-----------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| Натрий | 134,3 ± 0,3 | 130,1 ± 0,3* | 136,2 ± 0,6* | 116,2 ± 0,8* |
| Калий | 1,8 ± 0,08 | 2,1 ± 0,03* | 1,9 ± 0,02* | 2,2 ± 0,04* |
| Кальций | 2,6 ± 0,2 | 2,3 ± 0,05 | 2,5 ± 0,03* | 2,1 ± 0,03* |
| Магний | 0,75 ± 0,02 | 0,63 ± 0,05* | 0,77 ± 0,03* | 0,36 ± 0,02* |

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

После введения раствора адреналина гидрохлорида животным в условиях низкогогорья, уровень ионов натрия в крови снизился с $134,3 \pm 0,3$ до $130,1 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,001$), кальция с $2,6 \pm 0,2$ до $2,3 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,8$), и магния с $0,75 \pm 0,02$ до $0,63 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,03$).

Уровень ионов калия у крыс с моделированным некрозом сердечной мышцы в условиях низкогогорья повысился с $1,8 \pm 0,08$ до $2,3 \pm 0,05$ ммоль/л, при $p < 0,003$.

У животных 3-й группы с экспериментальным кардионекрозом, леченных милдронатом, наблюдалось повышение уровня ионов натрия с $130,1 \pm 0,3$ до $136,2 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,001$), кальция с $2,3 \pm 0,05$ до $2,5 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,002$), магния с $0,63 \pm 0,05$ до $0,77 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,01$). Уровень ионов калия после введения милдронат животным, снизился с $2,1 \pm 0,03$ до $1,9 \pm 0,02$ ммоль/л, при $p < 0,001$. Видно, что уровень содержания ионов натрия, калия и магния даже несколько превышал показатели интактных животных

В условиях низкогогорья у животных с кардионекрозом, получивших плацебо, отмечалось значительное снижение уровня ионов натрия с $130,1 \pm 0,3$ до $116,2 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,001$), кальция с $2,3 \pm 0,05$ до $2,1 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,03$), магния с $0,63 \pm 0,05$ до $0,36 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$). У животных 4-ой

группы уровень ионов калия повысился с $2,1 \pm 0,03$ до $2,2 \pm 0,04$ ммоль/л, при $p < 0,01$.

Результаты исследования, проведенные в условиях высокогорья на 3-и сутки адаптации (табл. 3.8.), выявили повышения уровня ионов натрия с $134,3 \pm 0,3$ до $139,0 \pm 1,3$ ммоль/л ($p < 0,002$), магния с $0,75 \pm 0,02$ до $0,96 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,2$), калия с $1,8 \pm 0,08$ до $2,1 \pm 0,2$ ммоль/л, при $p < 0,3$. Уровень ионов кальция в крови у животных на 3-и сутки адаптации недостоверно снизился с $2,6 \pm 0,2$ до $1,9 \pm 0,1$ ммоль/л, при $p < 0,2$.

После введения адреналина гидрохлорида на 3-и сутки пребывания на перевале Туя-Ашу в крови у животных понизился уровень ионов натрия со $139,0 \pm 1,3$ до $122,7 \pm 1,6$ ммоль/л ($p < 0,001$), кальция с $1,9 \pm 0,1$ до $1,5 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,02$), и магния с $0,96 \pm 0,2$ до $0,35 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,005$). Уровень ионов калия после моделированного некроза миокарда в этих же условиях повысился в 2 раза с $2,0 \pm 0,2$ до $5,3 \pm 0,09$ ммоль/л, при $p < 0,001$.

Таблица 3.8. - Уровень электролитов в сыворотке крови контрольных и опытных крыс после моделирования некроза миокарда на 3-и сутки адаптации с последующим применением милдроната и плацебо

| Группа животных | Интактные низкогорье | 1 группа | 2 группа | 3 группа | 4 группа |
|-----------------|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Натрий | $134,3 \pm 0,3$ | $139,0 \pm 1,3^*$ | $122,7 \pm 1,6^*$ | $129,2 \pm 0,3^*$ | $97,1 \pm 5,3^*$ |
| Калий | $1,8 \pm 0,08$ | $2,0 \pm 0,2$ | $5,3 \pm 0,09^*$ | $2,4 \pm 0,04^*$ | $25,6 \pm 4,8^*$ |
| Кальций | $2,6 \pm 0,2$ | $1,9 \pm 0,1$ | $1,5 \pm 0,06^*$ | $2,4 \pm 0,02^*$ | $0,9 \pm 0,1^*$ |
| Магний | $0,75 \pm 0,02$ | $0,96 \pm 0,2$ | $0,35 \pm 0,01^*$ | $0,69 \pm 0,02^*$ | $0,35 \pm 0,07$ |

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

У животных 3-й группы (получивших милдронат) наблюдалось отчетливо выраженное положительное влияние изучаемого препарата на состав электролитов крови: повышение уровня ионов натрия с $122,7 \pm 1,6$ до $129,2 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,004$), кальция с $1,5 \pm 0,06$ до $2,4 \pm 0,02$ ммоль/л ($p \leq 0,001$), магния с $0,35 \pm 0,01$ до $0,69 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$). При этом уровень ионов

калия после введения препарата животным с кардионекрозом снизился с $5,3 \pm 0,09$ до $2,4 \pm 0,04$ ммоль/л, при $p < 0,001$.

На 3-и сутки адаптации к горному климату у животных, получивших плацебо, отмечалось снижение уровня ионов натрия с $122,7 \pm 1,6$ до $97,1 \pm 5,3$ ммоль/л ($p < 0,001$), кальция с $1,5 \pm 0,06$ до $0,9 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,001$). Изменений уровня ионов магния в крови животных этой группы не наблюдалось. Следует отметить, что у животных 4-ой группы уровень ионов калия по сравнению с животными 2 группы повысился в 5 раз - с $5,3 \pm 0,09$ до $25,6 \pm 4,8$ ммоль/л, при $p < 0,002$.

На 30-й день пребывания животных в Туя-Ашу по сравнению с животными контрольной группы в г. Бишкек, наблюдалось достоверное снижение уровня ионов натрия с $134,3 \pm 0,3$ до $127,7 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,001$) и магния с $0,75 \pm 0,02$ до $0,69 \pm 0,006$ ммоль/л ($p < 0,001$), статистически незначимое снижение уровня кальция с $2,6 \pm 0,2$ до $2,3 \pm 0,04$ ммоль/л (при $p < 0,1$). Уровень ионов калия в крови у животных на 30-й день адаптации также достоверно повысился с $1,8 \pm 0,08$ до $2,0 \pm 0,02$ ммоль/л, при $p < 0,01$.

При моделировании катехоламинового кардионекроза на 30-й день адаптации к горному климату в крови у животных достоверно понизился уровень ионов натрия с $127,7 \pm 0,7$ до $118,8 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,001$), кальция с $2,3 \pm 0,04$ до $1,7 \pm 0,01$ ммоль/л ($p \leq 0,001$), и магния с $0,69 \pm 0,006$ до $0,42 \pm 0,003$ ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень ионов калия после моделированного некроза миокарда в этих же условиях повысился с $2,0 \pm 0,02$ до $2,5 \pm 0,04$ ммоль/л, при $p < 0,001$.

У животных 3-й группы, получивших лечение милдронатом, на 30-й день пребывания в Туя-Ашу наблюдалось увеличение уровня ионов натрия с $118,8 \pm 0,7$ до $130,3 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,001$), кальция с $1,7 \pm 0,01$ до $2,6 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,001$), магния с $0,42 \pm 0,003$ до $0,71 \pm 0,004$ ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень ионов калия после введения препарата животным, снизился с $2,5 \pm 0,04$ до $1,9 \pm 0,02$ ммоль/л, при $p < 0,001$ (рис. 3.19).

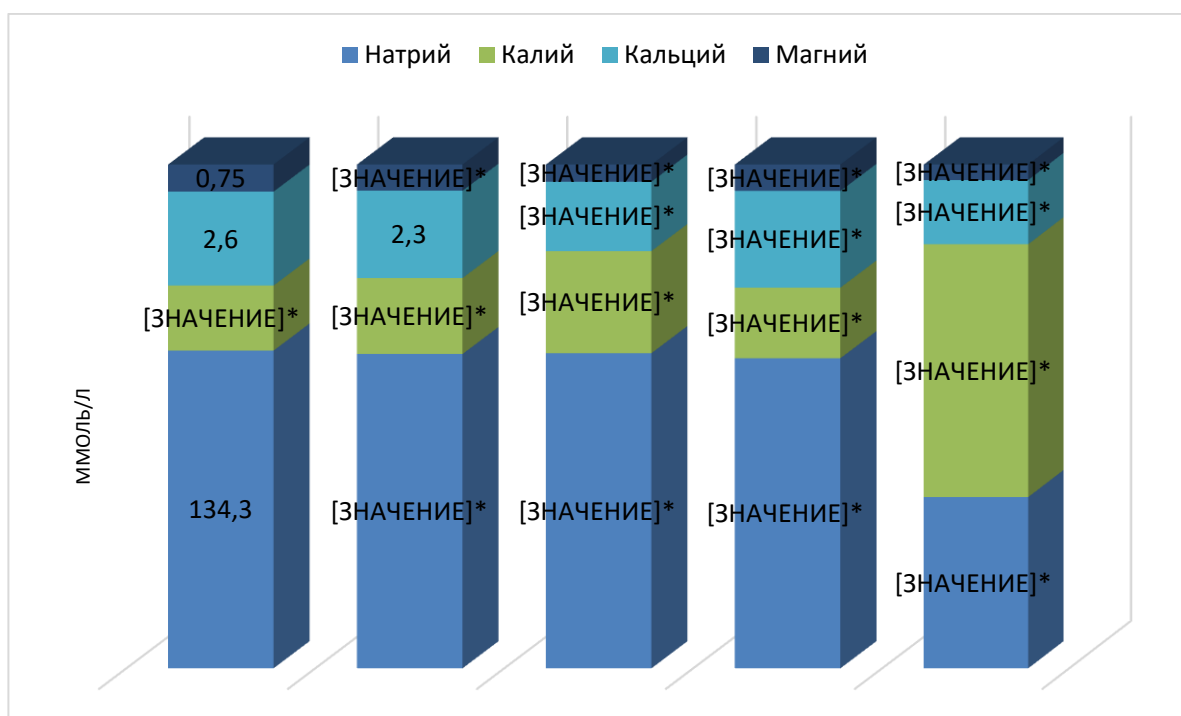


Рисунок 3.19. Уровень электролитов в сыворотке крови контрольных и опытных крыс после моделирования некроза миокарда на 30-й день адаптации с последующим применением милдроната и плацебо.

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

У животных, получивших плацебо, на 30-й день нахождения в Туя-Ашу отмечалось снижение уровня ионов натрия с $118,8 \pm 0,7$ до $109,8 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,001$), кальция с $1,7 \pm 0,01$ до $1,5 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,001$), магния с $0,42 \pm 0,003$ до $0,36 \pm 0,02$ ммоль/л, при $p < 0,004$. У животных 4-ой группы уровень ионов калия повысился более чем в 2 раза с $2,5 \pm 0,04$ до $5,9 \pm 2,3$ ммоль/л, при $p < 0,04$.

На 3-и сутки реадаптации животных в условиях низкогогорья по сравнению с интактными животными в условиях низкогогорья, отмечалось повышение уровня ионов натрия с $134,3 \pm 0,3$ до $136,8 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,03$), калия с $1,8 \pm 0,08$ до $2,0 \pm 0,07$ ммоль/л, при $p < 0,02$. В крови у животных на 3-и сутки реадаптации наблюдалась тенденция к снижению уровня кальция с $2,6 \pm 0,2$ до $2,3 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,8$) и статистически значимое снижение уровня магния с $0,75 \pm 0,02$ до $0,70 \pm 0,003$ ммоль/л, при $p < 0,001$.

После введения адреналина гидрохлорида на 3-е сутки реадaptации в крови у животных достоверно понизился уровень ионов натрия с $136,8 \pm 0,7$ до $127,7 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,001$), кальция с $2,3 \pm 0,04$ до $1,9 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$), и магния с $0,70 \pm 0,003$ до $0,57 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень ионов калия после моделирования некроза миокарда в этих же условиях повысился с $2,0 \pm 0,07$ до $3,5 \pm 0,2$ ммоль/л, при $p < 0,001$.

У животных 3-й группы (получивших милдронат), на 3-й день реадaptации наблюдалось повышение уровня ионов натрия с $127,7 \pm 0,9$ до $129,9 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,03$), кальция с $1,9 \pm 0,02$ до $2,1 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,001$), магния с $0,57 \pm 0,02$ до $0,70 \pm 0,002$ ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень ионов калия после введения препарата животным на 3-и сутки реадaptации, снизился с $3,5 \pm 0,2$ до $2,0 \pm 0,01$ ммоль/л, при $p < 0,001$ (рис. 3.20.).

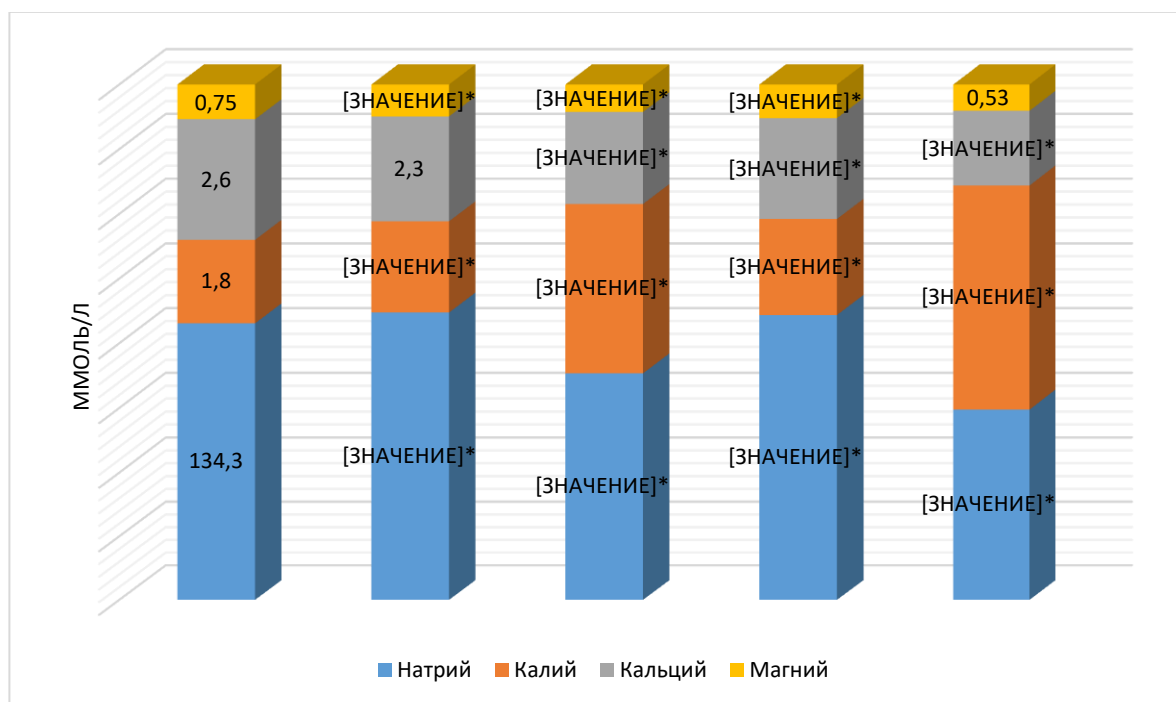


Рисунок 3.20. Уровень электролитов в сыворотке крови контрольных и опытных крыс после моделирования некроза миокарда на 3-и сутки реадaptации с последующим применением милдроната и плацебо.

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

У животных, получивших плацебо, отмечалось снижение уровня ионов натрия с $127,7 \pm 0,9$ до $123,4 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,002$), кальция с $1,9 \pm 0,02$ до $1,5 \pm 0,03$ ммоль/л ($p \leq 0,001$), магния с $0,57 \pm 0,02$ до $0,53 \pm 0,005$ ммоль/л, при $p < 0,1$. У животных 4-ой группы уровень ионов калия повысился с $3,5 \pm 0,2$ до $4,5 \pm 0,2$ ммоль/л, при $p < 0,01$.

На 7-е сутки реадaptации животных по сравнению с интактными животными в условиях низкогорья, отмечалось снижение уровня ионов натрия с $134,3 \pm 0,3$ до $132 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,001$), кальция с $2,6 \pm 0,2$ до $2,5 \pm 0,001$ ммоль/л, при $p < 0,4$. Содержание ионов магния в сыворотке крови животных на 7-й день реадaptации оставалось без изменений. Уровень ионов калия в крови животных на 30-е сутки адаптации недостоверно повысился с $1,8 \pm 0,08$ до $1,9 \pm 0,01$ ммоль/л, при $p < 0,1$.

После введения адреналина гидрохлорида на 7-е сутки реадaptации, в крови у животных достоверно понизился уровень ионов натрия с $132 \pm 0,4$ до $124,2 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,001$), кальция с $2,5 \pm 0,001$ до $2,0 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,001$), и магния с $0,75 \pm 0,002$ до $0,61 \pm 0,009$ ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень ионов калия после моделированного некроза миокарда в этих же условиях повысился с $1,9 \pm 0,01$ до $2,4 \pm 0,09$ ммоль/л, при $p < 0,003$.

У животных 3-й группы (получивших милдронат), на 7-й день реадaptации наблюдалось повышение уровня ионов натрия с $124,2 \pm 0,3$ до $130,7 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,001$), кальция с $2,0 \pm 0,03$ до $2,3 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,03$), магния с $0,61 \pm 0,009$ до $0,74 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень ионов калия после введения препарата животным недостоверно повысился с $2,4 \pm 0,09$ до $2,6 \pm 0,5$ ммоль/л, при $p < 0,6$.

При реадaptации к низкогорью на 7-е сутки у животных, получивших курс лечения плацебо, отмечалось снижение уровня ионов кальция с $2,0 \pm 0,03$ до $1,8 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,001$), и повышение уровня ионов калия с $2,4 \pm 0,09$ до $2,5 \pm 0,1$ ммоль/л, при $p < 0,2$. При этом содержание в сыворотке крови ионов натрия и магния у животных 4-ой группы оставалось без изменений (табл. 3.9.).

Таблица 3.9. - Уровень электролитов в сыворотке крови контрольных и опытных крыс после моделирования некроза миокарда на 7-е сутки реадaptации с последующим применением милдроната и плацебо

| Группа животных | Интактные низкогорье | 1 группа | 2 группа | 3 группа | 4 группа |
|-----------------|----------------------|--------------|---------------|--------------|-------------|
| Натрий | 134,3 ± 0,3 | 132 ± 0,4* | 124,2 ± 0,3* | 130,7 ± 0,8* | 124,8 ± 0,8 |
| Калий | 1,8 ± 0,08 | 1,9 ± 0,01 | 2,4 ± 0,09* | 2,6 ± 0,5 | 2,5 ± 0,1 |
| Кальций | 2,6 ± 0,2 | 2,5 ± 0,001 | 2,0 ± 0,03* | 2,3 ± 0,1* | 1,8 ± 0,03* |
| Магний | 0,75 ± 0,02 | 0,75 ± 0,002 | 0,61 ± 0,009* | 0,74 ± 0,02* | 0,61 ± 0,05 |

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

На 30-й день реадaptации животных к условиям низкогорья по сравнению с интактными животными в условиях низкогорья, отмечалось снижение уровня ионов натрия с $134,3 \pm 0,3$ до $132,3 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,007$), кальция с $2,6 \pm 0,2$ до $2,3 \pm 0,2$ ммоль/л, при $p < 0,9$. Уровень ионов калия в крови у животных на 30-е сутки реадaptации повысился с $1,8 \pm 0,08$ до $1,9 \pm 0,01$ ммоль/л, ($p < 0,05$), содержание ионов магния в крови у этих животных также повысилось с $0,75 \pm 0,02$ до $0,91 \pm 0,2$ ммоль/л, при $p < 0,3$ (табл. 3.10).

Таблица 3.10. - Уровень электролитов в сыворотке крови контрольных и опытных крыс на 30-е сутки реадaptации после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо

| Группа животных | Интактные низкогорье | 1 группа | 2 группа | 3 группа | 4 группа |
|-----------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| Натрий | 134,3 ± 0,3 | 132,3 ± 0,5* | 121,6 ± 0,9* | 135,8 ± 0,5* | 120,8 ± 0,7 |
| Калий | 1,8 ± 0,08 | 1,9 ± 0,01* | 3,2 ± 0,1* | 1,9 ± 0,04* | 2,6 ± 0,09* |
| Кальций | 2,6 ± 0,2 | 2,3 ± 0,2 | 1,7 ± 0,05* | 2,6 ± 0,02* | 1,9 ± 0,03* |
| Магний | 0,75 ± 0,02 | 0,91 ± 0,2 | 0,50 ± 0,02* | 0,75 ± 0,005* | 0,47 ± 0,004 |

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

После введения адреналина гидрохлорида на 30-е сутки реадaptации, в крови у животных достоверно понизился уровень ионов натрия с $132,3 \pm 0,5$ до $121,6 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,001$), кальция с $2,3 \pm 0,2$ до $1,7 \pm 0,05$ ммоль/л (p

<0,003), и магния с $0,91 \pm 0,2$ до $0,50 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,02$). Уровень ионов калия после моделирования некроза миокарда в этих же условиях повысился с $1,9 \pm 0,01$ до $3,2 \pm 0,1$ ммоль/л, при $p < 0,003$.

У животных 3-й группы, леченных милдронатом, на 30-й день реадaptации наблюдалось повышение уровня ионов натрия с $121,6 \pm 0,9$ до $135,8 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,001$), кальция с $1,7 \pm 0,05$ до $2,6 \pm 0,02$ ммоль/л ($p \leq 0,001$), магния с $0,50 \pm 0,02$ до $0,75 \pm 0,005$ ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень ионов калия после введения препарата животным, снизился с $3,2 \pm 0,1$ до $1,9 \pm 0,04$ ммоль/л, при $p < 0,001$.

У животных, получивших плацебо, на 30-е сутки реадaptации отмечалось снижение уровня ионов натрия с $121,6 \pm 0,9$ до $120,8 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,4$), калия с $3,2 \pm 0,1$ до $2,6 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,001$), магния с $0,50 \pm 0,02$ до $0,47 \pm 0,004$ ммоль/л, при $p < 0,2$. а уровень ионов кальция повысился с $1,7 \pm 0,05$ до $1,9 \pm 0,03$ ммоль/л, при $p < 0,04$ (табл. 3.10.).

Таким образом, у животных с экспериментальным катехоламиновым кардионекрозом наиболее выраженные изменения показателей количественного содержания фракций электролитов в сыворотке крови регистрировались на 3-и и 30-е сутки адаптации животных к горному климату, а также на 3-й и 30-й день реадaptации животных к условиям низкогорья.

Уровень натрия в сыворотке крови у крыс 2-ой группы на 30-е сутки адаптации снизился, и достигал $118,8 \pm 0,7$ ммоль/л, и при реадaptации на 30-й день понизился в динамике до $121,6 \pm 0,9$ ммоль/л (рис. 3.21.).

При оценке изменений уровня ионов калия в этой же группе крыс на 3-й день пребывания в условиях высокогорья было выявлено, что количество его повысилось до $5,3 \pm 0,09$ ммоль/л (рис. 3.22.). Самый высокий порог этого иона у животных с кардионекрозом составил $3,5 \pm 0,2$ ммоль/л на 3-и сутки реадaptации.

Калий является самым распространенным внутриклеточным катионом и около 98 % калия в организме находится внутри клеток.

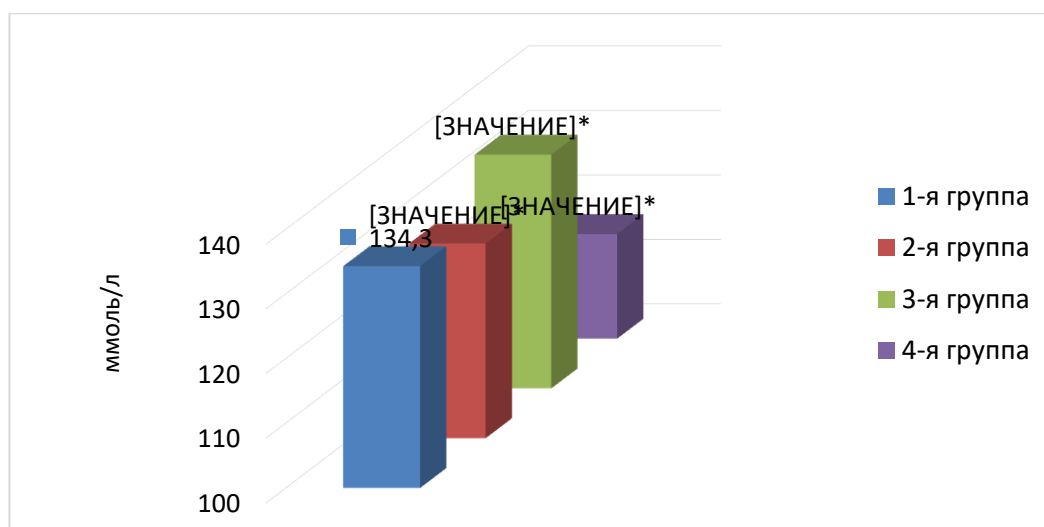


Рисунок 3.21. Уровень ионов натрия в сыворотке крови контрольных и опытных крыс после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо в условиях низкогогорья.

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

В нашем случае, при экспериментальном кардионекрозе гиперкалиемия у нелеченных экспериментальных животных развивалась за счет повреждения кардиомиоцитов, возникновении воспалительного процесса и некроза, или/или недостаточном выведении калия. Нарушение выведения калия может быть обусловлено и влиянием стрессовых факторов высокогорья.

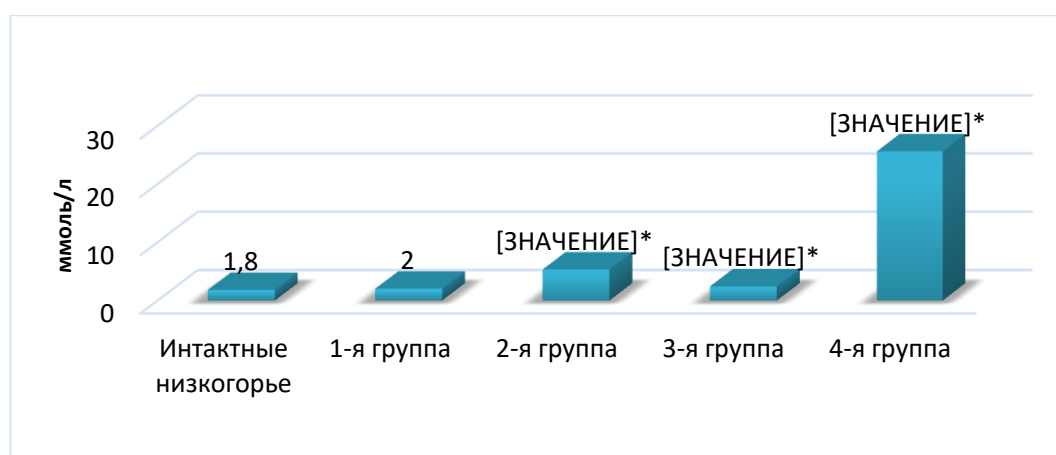


Рисунок 3.22. Уровень ионов калия в сыворотке крови контрольных и опытных крыс после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо на 3-и сутки адаптации к условиям высокогорья.

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

Снижение уровня ионов кальция у крыс с кардионекрозом было наиболее выраженным на 3-й день пребывания в условиях высокогорья в пределах $1,5 \pm 0,06$ ммоль/л, самый низкий порог данного электролита регистрировался в пределах $1,7 \pm 0,05$ ммоль/л на 30-е сутки реадaptации к низкогорью.

Наиболее низкий порог уровня ионов магния в крови животных с моделированным некрозом миокарда составил $0,35 \pm 0,01$ ммоль/л на 3-й день адаптации, и $0,50 \pm 0,02$ ммоль/л так же на 30-й день реадaptации.

Результаты проведенных исследований показали, что пероральное введение милдроната в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней крысам с экспериментальным катехоламиновым некрозом миокарда приводило к снижению уровня ионов калия, и повышению уровня ионов натрия, кальция и магния, что свидетельствует о положительном корригирующем влиянии милдроната на состав электролитов крови при катехоламиновом поражении миокарда. Так, наши исследования показали, что уровень ионов натрия в сыворотке крови животных после лечения в горах на 3-и и 3-е сутки был ниже нормы, а при реадaptации на 30-й день количественные значения данного иона соответствовали норме и регистрировались в пределах $135,8 \pm 0,5$ ммоль/л (рис. 3.23.).

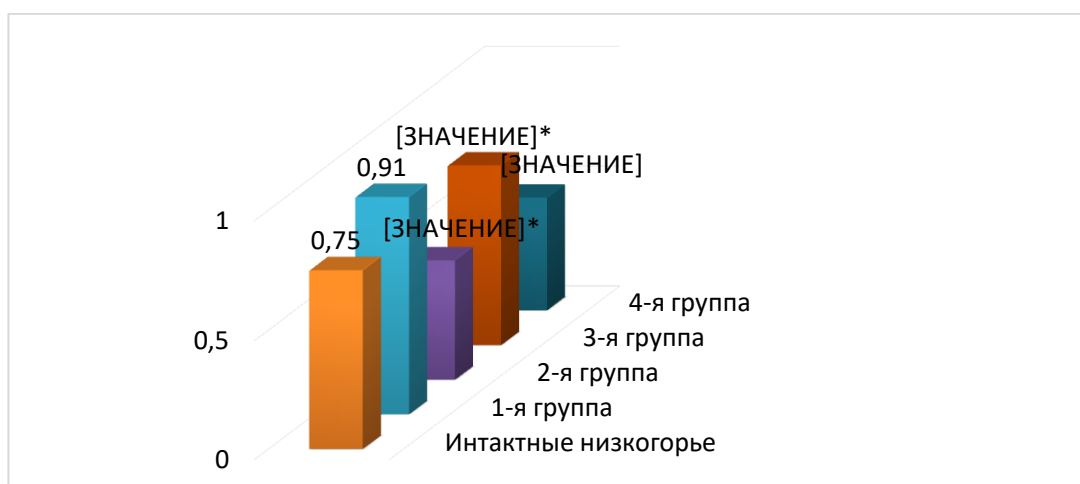


Рисунок 3.23. Уровень ионов натрия в сыворотке крови контрольных и опытных крыс после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо в условиях низкогорья.

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

Также имело место достоверное снижение уровня ионов калия в крови у леченных животных на 30-е-и сутки адаптации до $1,9 \pm 0,02$ ммоль/л, и на 30-е сутки реадaptации до $1,9 \pm 0,04$ ммоль/л.

У животных 3-й группы уровень ионов кальция после введения милдроната на 30-е сутки адаптации снизился до $2,6 \pm 0,03$ ммоль/л, и приравнялся к значениям интактных крыс. и Уровень данного иона на 7-й день реадaptации снизился до $2,3 \pm 0,1$ ммоль/л (рис. 3.24.), на 30-й день реадaptации уменьшался до значений - $2,6 \pm 0,02$ ммоль/л, которые входят в пределы физиологической нормы.

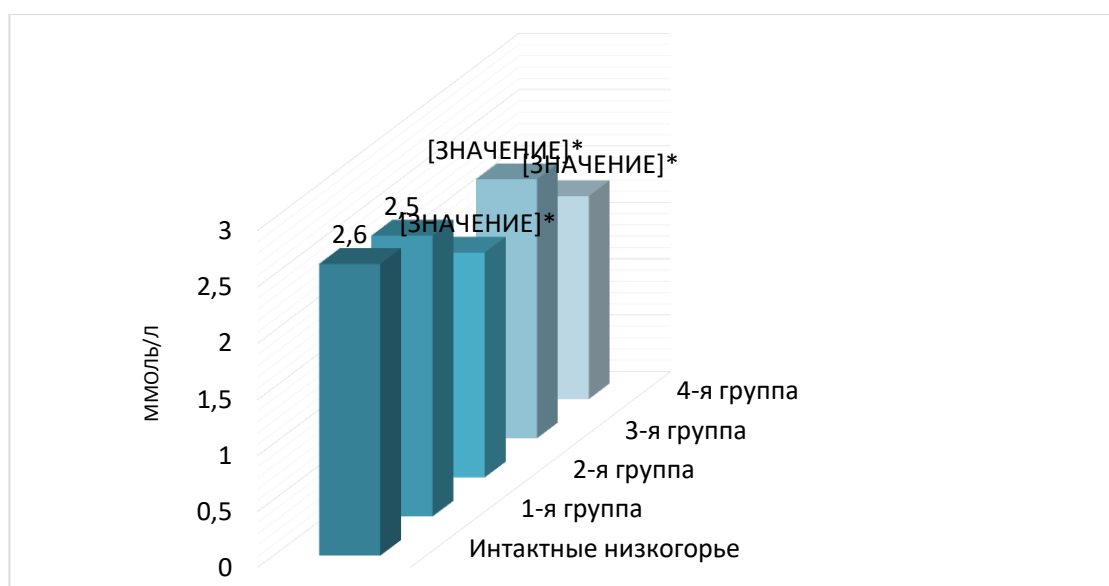


Рисунок 3.24. Уровень ионов кальция в сыворотке крови контрольных и опытных крыс после моделирования некроза миокарда в условиях реадaptации на 7-й день с последующим применением милдроната и плацебо.

*Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.*

По показателю уровня ионов магния положительная динамика к увеличению до показателей контрольных величин лучше всего проявлялась после лечения животных с кардионекрозом в условиях высокогорья на 30-й день, когда этот показатель составлял $0,71 \pm 0,004$ ммоль/л. На 30-й день реадaptации после лечения милдронатом уровень ионов магния также повысился и достиг значений интактных крыс - $0,75 \pm 0,005$ ммоль/л.

На основании результатов проведенного экспериментального контролируемого исследования по изучению перорального введения милдроната в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней крысам с моделированным катехоламиновым некрозом миокарда можно заключить, что изучаемый препарат оказывал нормализующее влияние на соотношение ионов натрия, калия, кальция и магния в сыворотке крови.

3.5. Влияние милдроната на динамику липидного спектра и показателей перекисного окисления липидов у крыс в условиях низкогорья, высокогорья и в процессе реадаптации

Известно, что препаратом, наиболее близким к мельдонию по механизму действия, является триметазидин (предуктал). Клиническая эффективность триметазида была продемонстрирована в нескольких РКИ с участием больных с ИБС. В этих исследованиях было выявлено, что предуктал помимо кардиотропных эффектов приводил к нормализации показателей ПОЛ крови и снижал проявления эндотелиальной дисфункции. На основании этих исследований предуктал был включен в европейские и американские рекомендации как ЛС; способное повысить эффективность применения препаратов, влияющих на гемодинамику, при лечении стабильной стенокардии напряжения [187, 188]. В исследовании Тюрикова П.Ю. [189] было установлено, что милдронат более эффективно, чем предуктал МБ нормализует содержание в крови продуктов СРО липидов и обладает умеренным гиполипидемическим действием, снижая содержание общего холестерина и холестерина ЛПНП.

Поскольку многие аспекты кардиопротективного действия мельдония остаются малоизученными и дискуссионными, представляет интерес изучить влияние милдроната на липидный спектр плазмы крови и показателей ПОЛ у крыс катехоламиновым кардионекрозом в условиях низкогорья, высокогорья и в процессе реадаптации.

3.5.1. Динамика липидного спектра плазмы крови у крыс с моделированным кардионекрозом на фоне применения милдроната в условиях низкогорья, высокогорья и в процессе реадaptации

В низкогорье в крови у крыс с моделированным некрозом миокарда отмечалось возрастание уровня ХЛ с $1,44 \pm 0,1$ до $1,7 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,1$), фракций ЛПНП с $0,42 \pm 0,09$ до $0,91 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,01$), ТГ с $0,67 \pm 0,05$ до $1,03 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$). Кроме того, было отмечено уменьшение уровня фракций ЛПВП с $0,79 \pm 0,03$ до $0,46 \pm 0,08$ ммоль/л, при $p \leq 0,003$ (табл. 3.10).

Таблица 3.10. - Уровень фракций липидного спектра сыворотки крови контрольных и опытных крыс до и после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната в условиях низкогорья

| Показатель липидного спектра | 1 группа | 2 группа | 3 группа | 4 группа |
|------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| ХЛ | $1,44 \pm 0,1$ | $1,7 \pm 0,1$ | $1,82 \pm 0,03$ | $2,3 \pm 0,06^*$ |
| ЛПВП | $0,79 \pm 0,03$ | $0,46 \pm 0,08^*$ | $0,75 \pm 0,05^*$ | $0,43 \pm 0,02$ |
| ЛПНП | $0,42 \pm 0,09$ | $0,91 \pm 0,1^*$ | $0,57 \pm 0,01^*$ | $0,91 \pm 0,01$ |
| ТГ | $0,67 \pm 0,05$ | $1,03 \pm 0,02^*$ | $0,74 \pm 0,05^*$ | $1,21 \pm 0,02^*$ |

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

После лечения животных с кардионекрозом милдронатом в сыворотке крови наблюдалось возрастание уровня ХЛ с $1,7 \pm 0,1$ до $1,82 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,3$), ЛПВП с $0,46 \pm 0,08$ до $0,75 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,04$). Также было отмечено снижение уровня ЛПНП с $0,91 \pm 0,1$ до $0,57 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,03$), ТГ с $1,03 \pm 0,02$ до $0,74 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,001$).

У крыс с кардионекрозом, получавших плацебо, отмечалось ухудшение липидного спектра крови: уровень ХЛ увеличился с $1,7 \pm 0,1$ до $2,3 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,001$); уровень ЛПВП незначительно снизился с $0,46 \pm 0,08$ до $0,43 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,7$); уровень ЛПНП остался без изменений ($p \leq 0,9$); уровень ТГ повысился с $1,03 \pm 0,02$ до $1,21 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$).

Описанные изменения свидетельствуют о появлении ишемических очагов в миокарде экспериментальных животных.

Из таблицы 3.11. видно, что на 3-и сутки пребывания в условиях высокогорья уровень ХЛ по сравнению с интактными животными в низкогорье повысился с $1,44 \pm 0,1$ до $2,14 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,001$); ЛПНП - с $0,42 \pm 0,09$ до $0,99 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,001$) и ТГ с $0,67 \pm 0,05$ до $0,98 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,005$). Уровень фракций ЛПВП недостоверно снизился с $0,79 \pm 0,03$ до $0,75 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,5$).

Таблица 3.11. - Уровень фракций липидного спектра сыворотки крови контрольных и опытных крыс до и после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната на 3-и сутки адаптации к высокогорью

| Показатель липидного спектра | Интактные низкогорье | 1 группа | 2 группа | 3 группа | 4 группа |
|------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| ХЛ | $1,44 \pm 0,1$ | $2,14 \pm 0,05^*$ | $2,46 \pm 0,08^*$ | $1,61 \pm 0,09^*$ | $2,7 \pm 0,1^*$ |
| ЛПВП | $0,79 \pm 0,03$ | $0,75 \pm 0,06$ | $0,79 \pm 0,08$ | $0,74 \pm 0,02$ | $0,43 \pm 0,04^*$ |
| ЛПНП | $0,42 \pm 0,09$ | $0,99 \pm 0,07^*$ | $1,32 \pm 0,07^*$ | $0,37 \pm 0,04^*$ | $1,48 \pm 0,09$ |
| ТГ | $0,67 \pm 0,05$ | $0,98 \pm 0,08^*$ | $1,07 \pm 0,02$ | $0,80 \pm 0,07$ | $1,44 \pm 0,09^*$ |

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

В крови у крыс с моделированным некрозом миокарда на 3-и сутки адаптации к условиям высокогорья отмечалось достоверное возрастание уровня ХЛ с $2,14 \pm 0,05$ до $2,46 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,007$) и фракций ЛПНП с $0,99 \pm 0,07$ до $1,32 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,005$).

Уровень ТГ увеличился статистически не значимо с $0,98 \pm 0,08$ до $1,07 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,3$), а уровень фракций ЛПВП недостоверно повысился с $0,75 \pm 0,06$ до $0,79 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,7$).

У животных с кардионекрозом, пролеченных милдронатом, наблюдалось уменьшение уровня ХЛ с $2,46 \pm 0,08$ до $1,61 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,001$); ЛПНП с $1,32 \pm 0,07$ до $0,37 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,001$). Также было отмечено снижение

уровня ЛПВП с $0,79 \pm 0,08$ до $0,74 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,6$); ТГ с $1,07 \pm 0,02$ до $0,80 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,003$).

У крыс с моделированным кардионекрозом, получивших плацебо, на 3-сутки адаптации отмечалось дальнейшее ухудшение показателей: уровень ХЛ увеличился с $2,46 \pm 0,08$ до $2,7 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,1$); уровень ЛПВП снизился с $0,79 \pm 0,08$ до $0,43 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,001$); уровень ЛПНП увеличился с $1,32 \pm 0,07$ до $1,48 \pm 0,09$ ($p < 0,2$); уровень ТГ повысился с $1,07 \pm 0,02$ до $1,44 \pm 0,09$ ммоль/л ($p \leq 0,001$). Описанные изменения липидного спектра крови экспериментальных животных произошли вследствие воздействия факторов стресса на большой высоте (рис. 3.25).

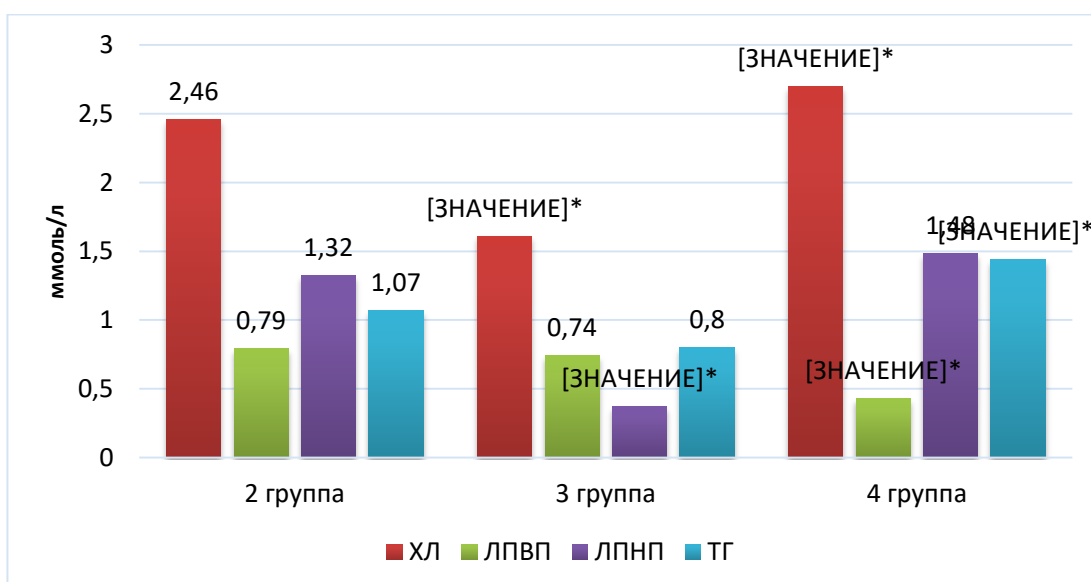


Рисунок 3.25. Липидный спектр сыворотки крови животных с экспериментальным кардионекрозом и животных, получавших милдронат и плацебо, на 3-и сутки адаптации.

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

На 30-е сутки пребывания животных в условиях высокогорья состояние липидного спектра крови ухудшилось: уровень ХЛ повысился с $1,44 \pm 0,1$ до $2,05 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,001$), ЛПНП с $0,42 \pm 0,09$ до $0,83 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,001$); ТГ с $0,67 \pm 0,05$ до $1,1 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,002$). Уровень фракций ЛПВП снизился с $0,79 \pm 0,03$ до $0,65 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,01$).

В крови у крыс с моделированным некрозом миокарда на 30-е сутки адаптации к условиям высокогорья изменений уровня ХЛ не отмечалось ($p < 0,9$); уровень фракций ЛПНП повысился с $0,83 \pm 0,06$ до $0,93 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,1$), количественное содержание ТГ почти не изменилось ($p < 0,8$), и только уровень фракций ЛПВП достоверно снизился с $0,65 \pm 0,03$ до $0,45 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,001$) (таб. 3.12.).

Таблица 3.12. - Уровень фракций липидного спектра сыворотки крови контрольных и опытных крыс до и после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната на 30-е сутки адаптации к высокогорью

| Показатель липидного спектра | Интактные низкогорье | 1 группа | 2 группа | 3 группа | 4 группа |
|------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-----------------|
| ХЛ | $1,44 \pm 0,1$ | $2,05 \pm 0,06^*$ | $2,06 \pm 0,02$ | $1,95 \pm 0,02^*$ | $2,05 \pm 0,02$ |
| ЛПВП | $0,79 \pm 0,03$ | $0,65 \pm 0,03^*$ | $0,45 \pm 0,03^*$ | $0,70 \pm 0,02^*$ | $0,56 \pm 0,03$ |
| ЛПНП | $0,42 \pm 0,09$ | $0,83 \pm 0,06^*$ | $0,93 \pm 0,02$ | $0,61 \pm 0,02^*$ | $0,97 \pm 0,03$ |
| ТГ | $0,67 \pm 0,05$ | $1,1 \pm 0,09^*$ | $1,08 \pm 0,04$ | $0,99 \pm 0,006^*$ | $1,03 \pm 0,02$ |

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

У животных 3 группы с экспериментальным кардионекрозом, леченных милдронатом, была отмечена положительная динамика со стороны всех мониторируемых показателей.

Мы наблюдали уменьшение уровня ХЛ с $2,06 \pm 0,02$ до $1,95 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,007$), ЛПНП с $0,93 \pm 0,02$ до $0,61 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,04$). Также было отмечено повышение уровня ЛПВП с $0,45 \pm 0,03$ до $0,70 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$). Количественное содержание ТГ в крови животных уменьшилось с $1,08 \pm 0,04$ до $0,99 \pm 0,006$ ммоль/л ($p < 0,001$) (рис. 3.26).

У крыс с моделированным некрозом миокарда, получавших плацебо, уровень ХЛ оставался без изменений ($p < 0,7$); уровень ЛПНП увеличился с $0,93 \pm 0,02$ до $0,97 \pm 0,03$ ($p < 0,1$), изменений уровня ТГ в крови животных этой группы не наблюдалось.

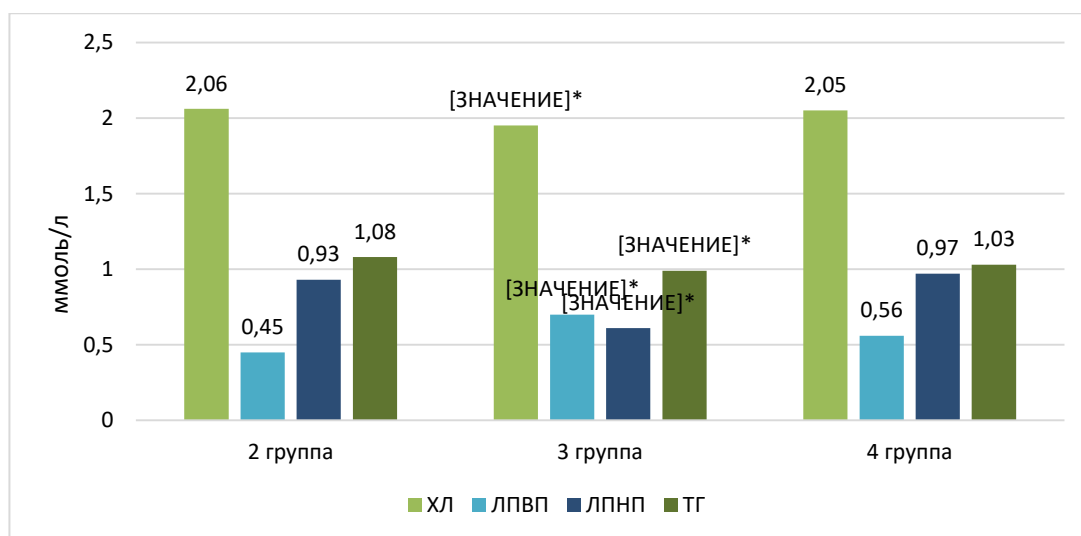


Рисунок 3.26. Липидный спектр сыворотки крови животных с экспериментальным кардионекрозом и животных, получавших милдронат и плацебо, на 30-е сутки адаптации.

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

Следует отметить, что у животных этой группы уровень ЛПВП достоверно повысился с $0,45 \pm 0,03$ до $0,56 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,02$).

Следующий этап исследований включал изучение показателей липидного спектра крови после спуска животных из высокогорья в низкогорье (табл. 3.13).

Таблица 3.13 - Уровень фракций липидного спектра сыворотки крови контрольных и опытных крыс до и после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната на 3-и сутки реадaptации к низкогорью

| Показатель липидного спектра | Интактные низкогорье | 1 группа | 2 группа | 3 группа | 4 группа |
|------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| ХЛ | $1,44 \pm 0,1$ | $1,93 \pm 0,02^*$ | $2,02 \pm 0,0^*$ | $1,83 \pm 0,02^*$ | $2,04 \pm 0,05$ |
| ЛПВП | $0,79 \pm 0,03$ | $0,49 \pm 0,03^*$ | $0,64 \pm 0,01^*$ | $0,75 \pm 0,01^*$ | $0,60 \pm 0,06$ |
| ЛПНП | $0,42 \pm 0,09$ | $0,97 \pm 0,06^*$ | $1,02 \pm 0,05$ | $0,55 \pm 0,02^*$ | $0,87 \pm 0,07$ |
| ТГ | $0,67 \pm 0,05$ | $1,32 \pm 0,1^*$ | $1,12 \pm 0,05$ | $0,95 \pm 0,06^*$ | $1,16 \pm 0,06$ |

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

На 3-и сутки реадaptации к условиям низкогорья уровень ХЛ в крови животных 1-ой группы по сравнению с животными интактной группы низкогорья повысился с $1,44 \pm 0,1$ до $1,93 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$); ЛПНП с $0,42 \pm 0,09$ до $0,97 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,001$); ТГ с $0,67 \pm 0,05$ до $1,32 \pm 0,1$ ммоль/л, при $p < 0,001$. Уровень фракций ЛПВП снизился с $0,79 \pm 0,03$ до $0,49 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,001$).

В крови у крыс с моделированным некрозом миокарда на 3-и сутки реадaptации отмечалось достоверное увеличение уровня ХЛ с $1,93 \pm 0,02$ до $2,02 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,002$) и фракций ЛПВП с $0,49 \pm 0,03$ до $0,64 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,001$). Увеличение содержание в крови фракций ЛПНП не было статистически значимым - с $0,97 \pm 0,06$ до $1,02 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,5$). Уровень ТГ в крови животных с кардионекрозом на 3-и сутки реадaptации снизился с $1,32 \pm 0,1$ до $1,12 \pm 0,05$ ммоль/л, при $p < 0,1$ (рис. 3.27).

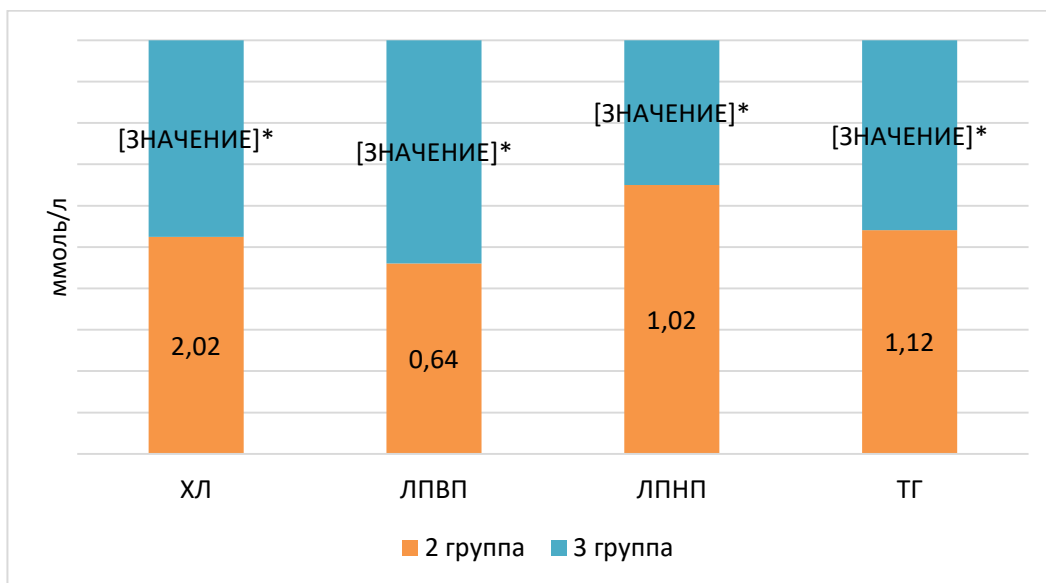


Рисунок 3.27. Липидный спектр сыворотки крови не леченных животных с экспериментальным кардионекрозом, и животных с кардионекрозом получавших милдронат, на 3-е сутки реадaptации

Примечание: * - $p < 0,05$

У животных, пролеченных милдронатом, была отмечена положительная динамика показателей липидного обмена: наблюдалось снижение уровня ХЛ с $2,02 \pm 0,01$ до $1,83 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$), количество ЛПНП уменьшилось

почти в два раза - с $1,02 \pm 0,05$ до $0,55 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$), ТГ с $1,12 \pm 0,05$ до $0,95 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,03$). Также было отмечено достоверное повышение уровня ЛПВП с $0,64 \pm 0,01$ до $0,75 \pm 0,01$ ммоль/л, при $p < 0,001$.

В группе животных, получавших в аналогичном режиме плацебо, все изменения мониторируемых показателей не имели статистической значимости: уровень ХЛ – остался без изменений; уровень ЛПВП недостоверно снизился с $0,64 \pm 0,01$ до $0,60 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,4$); уровень ЛПНП также снизился с $1,02 \pm 0,05$ до $0,87 \pm 0,07$ ($p < 0,1$); уровень ТГ недостоверно повысился с $1,12 \pm 0,05$ до $1,16 \pm 0,06$ ммоль/л, при $p \leq 0,7$.

На 7-е сутки реадaptации к низкогорью показатели липидного спектра крови достоверно отличались от показателей интактных животных в низкогорье (рис. 3.28): уровень ХЛ повысился с $1,44 \pm 0,1$ до $1,90 \pm 0,006$ ммоль/л ($p < 0,01$); ЛПНП с $0,42 \pm 0,09$ до $0,84 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,002$); ТГ с $0,67 \pm 0,05$ до $1,0 \pm 0,008$ ммоль/л, при $p < 0,001$. Уровень фракций ЛПВП снизился с $0,79 \pm 0,03$ до $0,63 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,003$).

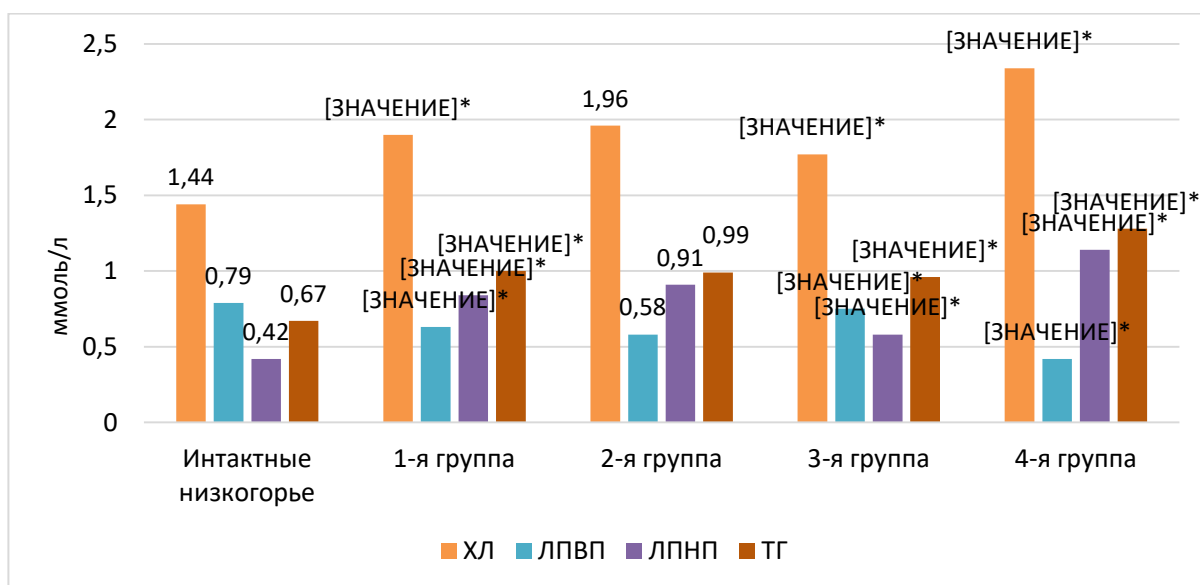


Рисунок 3.28. Уровень фракций липидного спектра в сыворотке крови контрольных и опытных крыс до и после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо на 7-е сутки реадaptации.

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

Изменения в липидном спектре крови у крыс с моделированным некрозом миокарда на 7-и сутки адаптации не имели достоверных отличий по сравнению с животными 1 группы: отмечалось возрастание уровня ХЛ с $1,90 \pm 0,006$ до $1,96 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,5$), фракций ЛПНП с $0,84 \pm 0,03$ до $0,91 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,1$). Уровень ТГ снизился с $1,0 \pm 0,008$ до $0,99 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,9$), фракций ЛПВП с $0,63 \pm 0,02$ до $0,58 \pm 0,03$ ммоль/л, при $p < 0,3$.

После введения животным в течение 10 дней милдроната, наблюдалось уменьшение уровня ХЛ с $1,96 \pm 0,07$ до $1,77 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,08$), ЛПНП с $0,91 \pm 0,02$ до $0,58 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,001$), ТГ с $0,99 \pm 0,05$ до $0,96 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,6$). Также было отмечено повышение уровня ЛПВП с $0,58 \pm 0,03$ до $0,75 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,006$).

У крыс, в течение 10 дней получивших плацебо, отмечалось выраженное ухудшение липидного спектра крови: уровень ХЛ увеличился с $1,96 \pm 0,07$ до $2,34 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,001$); уровень ЛПВП снизился с $0,58 \pm 0,03$ до $0,42 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,001$); уровень ЛПНП увеличился с $0,91 \pm 0,02$ до $1,14 \pm 0,04$ ($p < 0,001$); уровень ТГ повысился с $0,99 \pm 0,05$ до $1,28 \pm 0,04$ ммоль/л, при $p < 0,001$ (рис. 3.28.).

На 30-е сутки реадaptации по сравнению с интактными животными в низкогорье уровень ХЛ повысился с $1,44 \pm 0,1$ до $1,85 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,003$); ЛПНП с $0,42 \pm 0,09$ до $0,55 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,2$); ТГ с $0,67 \pm 0,05$ до $1,01 \pm 0,01$ ммоль/л, при $p < 0,001$. Уровень фракций ЛПВП снизился с $0,79 \pm 0,03$ до $0,69 \pm 0,04$ ммоль/л ($p \leq 0,01$) (рис. 3.29).

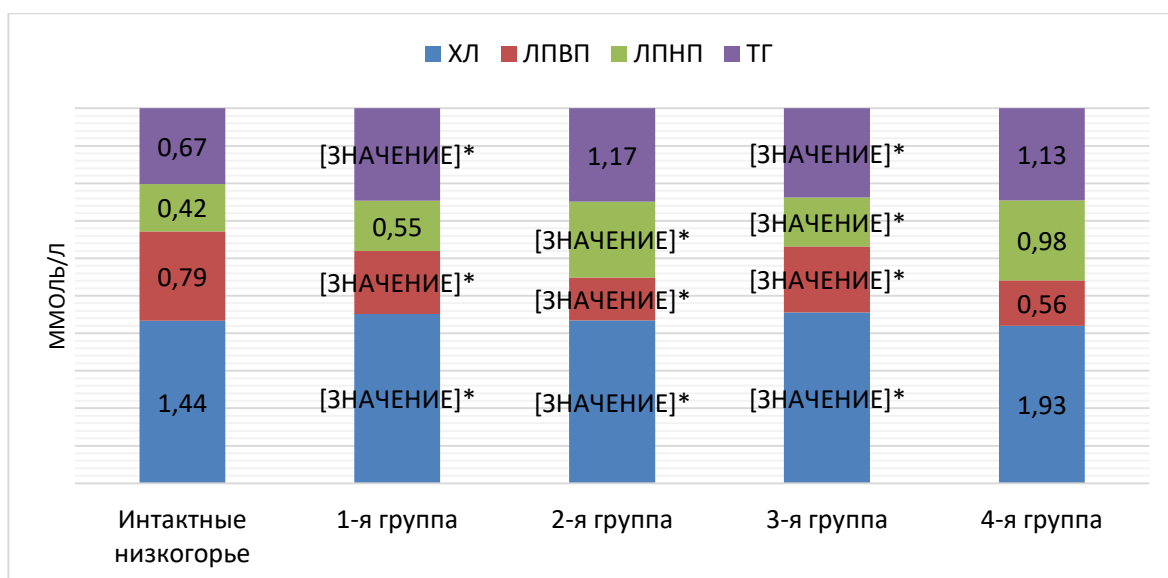


Рисунок 3.29. Уровень фракций липидного спектра сыворотки крови контрольных и опытных крыс до и после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо на 30-е сутки реадaptации.

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

В крови у крыс с моделированным некрозом миокарда на 30-е сутки адаптации отмечалось возрастание уровня ХЛ с $1,85 \pm 0,02$ до $2,04 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,02$), фракций ЛПНП с $0,55 \pm 0,01$ до $0,95 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,001$), ТГ с $1,01 \pm 0,01$ до $1,17 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,06$). Уровень фракций ЛПВП снизился с $0,69 \pm 0,04$ до $0,54 \pm 0,03$ ммоль/л, при $p < 0,001$ (рис. 3.29.).

После десятидневного введения животным милдроната была отмечена положительная динамика в виде достоверных изменений всех мониторируемых показателей: наблюдалось уменьшение уровня ХЛ с $2,04 \pm 0,07$ до $1,84 \pm 0,01$ ммоль/л ($p \leq 0,01$), ЛПНП с $0,95 \pm 0,05$ до $0,53 \pm 0,006$ ммоль/л ($p \leq 0,001$), ТГ с $1,17 \pm 0,08$ до $0,96 \pm 0,007$ ммоль/л ($p \leq 0,01$). Также было отмечено повышение уровня ЛПВП с $0,54 \pm 0,03$ до $0,71 \pm 0,005$ ммоль/л ($p \leq 0,001$).

У крыс, получивших плацебо, в сыворотке крови были выявлены некоторые позитивные изменения, однако они не были статистически значимы: уровень ХЛ недостоверно снизился с $2,04 \pm 0,07$ до $1,93 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,1$); уровень ЛПВП повысился с $0,54 \pm 0,03$ до $0,56 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,7$);

уровень ЛПНП увеличился с $0,95 \pm 0,05$ до $0,98 \pm 0,01$ ($p < 0,5$); уровень ТГ снизился с $1,17 \pm 0,08$ до $1,13 \pm 0,03$ ммоль/л, при $p < 0,6$.

Таким образом, у животных с экспериментальным катехоламиновым кардионекрозом наиболее выраженные изменения показателей количественного содержания фракций липидного спектра в сыворотке крови регистрировались на 3-и и 30-е сутки адаптации животных к условиям высокогорья, а также на 30-й день реадaptации животных к условиям низкогорья.

Уровень холестерина в сыворотке крови у крыс 2-ой группы на 3-и сутки адаптации достигал $2,46 \pm 0,08$ ммоль/л, и при реадaptации на 30-й день понизился в динамике до $1,96 \pm 0,07$ ммоль/л, так и не достигая показателей у животных с кардионекрозом в условиях низкогорья - $1,7 \pm 0,1$ ммоль/л.

При оценке уровня ЛПНП в этой же группе крыс в условиях высокогорья на 3-й день было выявлено, что количество его повысилось до $1,32 \pm 0,07$ ммоль/л, самый низкий порог этой фракции липидного обмена у животных с кардионекрозом составил $0,91 \pm 0,02$ ммоль/л на 7-е сутки реадaptации.

Снижение уровня фракции ЛПВП у крыс с кардионекрозом было наиболее выраженным на 30-й день пребывания в условиях высокогорья в пределах $0,45 \pm 0,03$ ммоль/л, самый низкий порог этой фракции липидов регистрировался в пределах $0,54 \pm 0,03$ ммоль/л на 30-е сутки реадaptации к низкогорью.

Наиболее высокий порог уровня ТГ в крови животных с моделированным некрозом миокарда составил $1,08 \pm 0,04$ ммоль/л на 30-й день адаптации, и $1,17 \pm 0,08$ ммоль/л так же на 30-й день реадaptации.

Результаты проведенных исследований показали, что пероральное введение милдроната в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней крысам с экспериментальным катехоламиновым некрозом миокарда приводило к снижению уровня ХЛ, ЛПНП, ТГ, и повышению уровня ЛПВП. Это позволяет констатировать, что милдронат положительно влияет на липидный профиль плазмы крови, снижая уровень общего преимущественно за счет

холестерина ЛПНП. Так, уровень ХЛ в сыворотке крови животных после лечения в условиях высокогорья на 3-и сутки был наиболее приближен к норме и составил $1,61 \pm 0,09$ ммоль/л, а при реадаптации на 7-й день самый низкий порог его регистрировался в пределах $1,77 \pm 0,08$ ммоль/л. Также имело место достоверное снижение уровня ЛПНП в крови у животных с моделированным некрозом миокарда на 3-и сутки адаптации до $0,37 \pm 0,04$ ммоль/л, и на 30-е сутки реадаптации до $0,53 \pm 0,006$ ммоль/л. У животных 3-й группы уровень ТГ после введения милдроната на 3-и сутки адаптации снизился до $0,80 \pm 0,07$ ммоль/л, и на 3-й день реадаптации уменьшался до значений $0,95 \pm 0,06$ ммоль/л, которые, однако не входят в пределы физиологической нормы.

По показателю уровня ЛПВП положительная динамика к увеличению до показателей контрольных величин лучше всего проявлялась после лечения животных с кардионекрозом в условиях высокогорья на 3-й день, когда этот показатель составлял $0,74 \pm 0,02$ ммоль/л. Кроме того, выраженное увеличение уровня фракций ЛПВП наблюдалось у леченных животных на 3-и и 7-е сутки реадаптации, достигая $0,75 \pm 0,04$ ммоль/л.

Таким образом, проведенное экспериментальное изучение воздействия милдроната на показатели липидного спектра крови у крыс с моделированным адреналиновым кардионекрозом показало, что изучаемый препарат оказывал нормализующее влияние на соотношение проатерогенных (ХЛ, ЛПНП) и антиатерогенных (ЛПВП) фракций липидов крови.

3.5.2. Динамика содержания продуктов ПОЛ в крови у крыс с моделированным кардионекрозом на фоне применения милдроната в условиях низкогорья, высокогорья и в процессе реадаптации

Оксидативный стресс (ОС) лежит в основе многих заболеваний, в том числе и болезней сердечно-сосудистой системы [190, 191]. Известно, что практически на всех этапах течения ИБС имеет место интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которая приводит к развитию оксидативного стресса различной степени выраженности [192, 193,

194]. Кроме того, известно, что эффект свободных радикалов еще более усиливается в условиях воздействия на организм факторов высокогорья [195].

В данном разделе диссертационной работы мы провели сравнительную оценку выраженности оксидативных изменений в организме у крыс с моделированным кардионекрозом в условиях низкогорья, высокогорья и в процессе реадaptации и возможности их коррекции с использованием милдроната.

Оценка ОС проводилась по интегральному показателю – малоновому диальдегиду (МДА), который обширно используется для оценки окислительного стресса. Также была изучена активность ферментного звена антиоксидантной защиты организма по содержанию каталазы сыворотки крови, нейтрализующей перекись водорода и липидные пероксиды.

В условиях низкогорья у интактных животных количественное содержание каталазы в сыворотке крови регистрировалось в пределах $19,5 \pm 0,1$ мкат/л., а уровень малонового диальдегида (МДА) составлял $8,7 \pm 1,2$ ммоль/л. После введения адреналина гидрохлорида животным 2-ой группы, на фоне развития экспериментального кардионекроза содержание каталазы повысилось с $19,5 \pm 0,1$ до $24,7 \pm 0,8$ мкат/л. ($p < 0,001$); МДА с $8,7 \pm 1,2$ до $14,0 \pm 0,4$ ммоль/л, при $p < 0,001$.

У животных 3-й группы, получивших курс лечения милдронатом, по сравнению с животными 2 группы, показатели состояния ПОЛ практически сравнялись с показателями интактных крыс: концентрация каталазы в крови снизилась с $14,0 \pm 0,4$ до $8,9 \pm 0,02$ мкат/л. ($p < 0,001$), а концентрация МДА с $24,7 \pm 0,8$ до $19,5 \pm 0,03$ ммоль/л, при $p < 0,001$.

У животных 4-ой группы с кардионекрозом, после курса введения плацебо, содержание в крови МДА и каталазы продолжало увеличиваться, хотя это повышение было статистически незначимо: уровень каталазы возрос с $8,9 \pm 0,02$ до $13,3 \pm 0,09$ мкат/л. ($p < 0,7$), а МДА с $19,5 \pm 0,03$ до $24,5 \pm 0,08$ ммоль/л, при $p < 0,1$ (табл. 3.14.).

Таблица 3.14. - Динамика показателей состояния ПОЛ в сыворотке крови контрольных и опытных крыс после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдронат и плацебо в условиях низкогорья

| Показатели состояния ПОЛ | 1 группа | 2 группа | 3 группа | 4 группа |
|--------------------------|------------|-------------|--------------|-------------|
| МДА | 8,7 ± 1,2 | 14,0 ± 0,4* | 8,9 ± 0,02* | 13,3 ± 0,09 |
| Каталаза | 19,5 ± 0,1 | 24,7 ± 0,8* | 19,5 ± 0,03* | 24,5 ± 0,08 |

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

На 3-и сутки пребывания животных в Туя-Ашу в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой в низкогорье наблюдалось повышение содержания каталазы – с $19,5 \pm 0,1$ до $17,3 \pm 0,04$ мкат/л. ($p \leq 0,001$) и МДА – с $8,7 \pm 1,2$ до $9,3 \pm 0,08$ ммоль/л, при $p \leq 0,001$.

При моделировании некроза миокарда на 3-и сутки адаптации отмечалось увеличение концентрации каталазы и МДА в крови животных в 2 раза ($p \leq 0,001$).

У животных 3-й группы, получивших курс лечения милдронатом, отмечалось снижение уровня каталазы в крови с $29,7 \pm 0,1$ до $19,3 \pm 0,1$ мкат/л. ($p \leq 0,001$), МДА с $16,3 \pm 0,1$ до $9,4 \pm 0,1$ ммоль/л, при $p \leq 0,001$, т.е. в этом случае мониторируемые показатели также сравнивались с показателями интактных животных в низкогорье.

Введение плацебо животным 4-ой группы продемонстрировало повышение концентрации каталазы с $29,7 \pm 0,1$ до $30,2 \pm 0,4$ мкат/л. ($p \leq 0,04$), и недостоверное снижение уровня МДА с $16,3 \pm 0,1$ до $15,5 \pm 0,3$ ммоль/л, при $p \leq 0,04$ (рис. 3.30.).

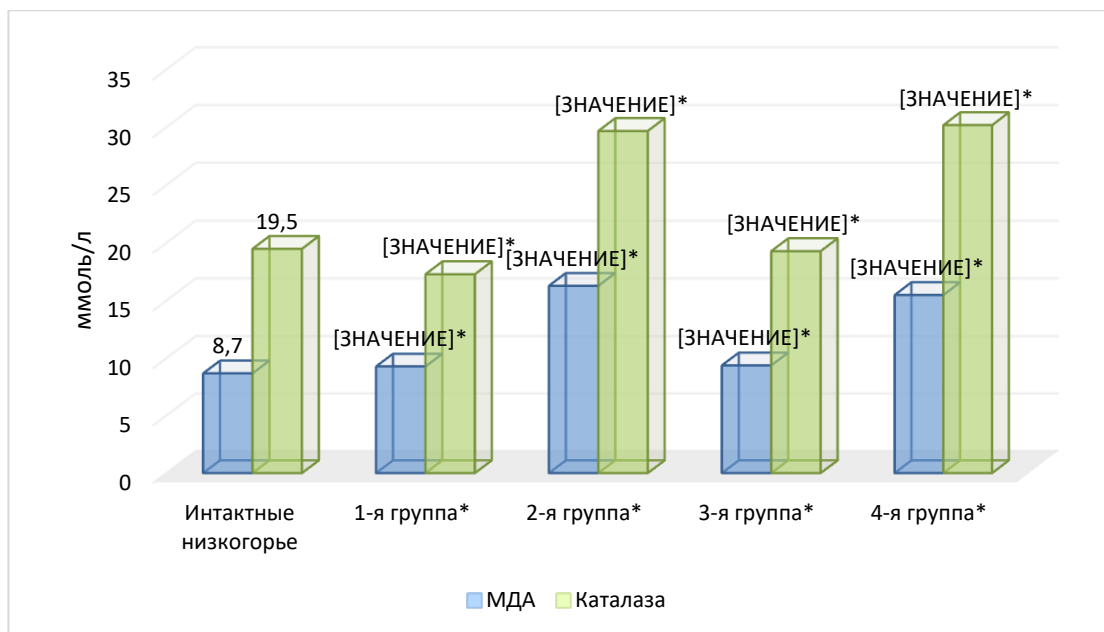


Рисунок 3.30. Динамика количественного содержания МДА и каталазы в сыворотке крови контрольных и опытных крыс после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо на 3-и сутки адаптации.

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

На 30-е сутки пребывания животных в Туя-Ашу в сыворотке крови было выявлено снижение уровня каталазы – с $19,5 \pm 0,1$ до $16,4 \pm 0,2$ мкат/л ($p < 0,001$); повышение уровня МДА – с $8,7 \pm 1,2$ до $10,6 \pm 0,1$ ммоль/л, при $p < 0,001$.

При моделировании некроза миокарда на 30-е сутки адаптации у животных 2-ой группы отмечалось увеличение концентрации каталазы с $16,4 \pm 0,2$ до $26,0 \pm 0,6$ мкат/л ($p \leq 0,001$), а уровень МДА в крови остался без изменений.

У животных 3-й группы, леченных милдронатом, отмечалось снижение уровня каталазы в крови с $26,0 \pm 0,6$ до $19,4 \pm 0,1$ мкат/л ($p < 0,001$), МДА с $10,9 \pm 0,1$ до $8,6 \pm 0,08$ ммоль/л, при $p < 0,001$.

После введения плацебо животным 4-ой группы у крыс наблюдалось недостоверное повышение концентрации каталазы с $26,0 \pm 0,6$ до $27,4 \pm 1,0$

мкат/л.($p \leq 0,2$), а концентрация МДА достоверно увеличилась с $10,9 \pm 0,1$ до $12,9 \pm 0,08$ ммоль/л, при $p \leq 0,001$ (табл. 3.15.).

Таблица 3.15. - Динамика показателей состояния ПОЛ в сыворотке крови контрольных и опытных крыс после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо на 30-е сутки адаптации

| Показатели состояния ПОЛ | Интактные низкогорье | 1 группа | 2 группа | 3 группа | 4 группа |
|--------------------------|----------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| МДА | $8,7 \pm 1,2$ | $10,6 \pm 0,1^*$ | $10,9 \pm 0,1$ | $8,6 \pm 0,08^*$ | $12,9 \pm 0,08^*$ |
| Каталаза | $19,5 \pm 0,1$ | $16,4 \pm 0,2^*$ | $26,0 \pm 0,6^*$ | $19,4 \pm 0,1^*$ | $27,4 \pm 1,0$ |

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

Исследования, проведенные на 3-и сутки реадaptации животных к условиям низкогорья выявили снижение уровня каталазы с $19,5 \pm 0,1$ до $17,4 \pm 0,1$ мкат/л ($p < 0,001$); уровень МДА повысился с $8,7 \pm 1,2$ до $9,1 \pm 0,06$ ммоль/л, при $p < 0,005$.

При моделировании некроза миокарда животным 2-ой группы на 3-и сутки реадaptации, отмечалось увеличение концентрации каталазы с $17,4 \pm 0,1$ до $24,1 \pm 1,4$ мкат/л. ($p < 0,001$), уровня МДА с $9,1 \pm 0,06$ до $14,1 \pm 0,05$ ммоль/л, при $p < 0,001$.

У животных 3-й группы, пролеченных милдронатом, отмечалось недостоверное повышение уровня каталазы в крови с $24,1 \pm 1,4$ до $25,3 \pm 0,1$ мкат/л. ($p < 0,9$) и недостоверное снижение уровня МДА с $14,1 \pm 0,05$ до $13,1 \pm 0,1$ ммоль/л, при $p < 0,1$.

После введения плацебо животным 4-ой группы, у них отмечалось повышение концентрации каталазы с $24,1 \pm 1,4$ до $29,1 \pm 0,9$ мкат/л. ($p \leq 0,03$), а концентрация МДА снизилась с $14,1 \pm 0,05$ до $11,4 \pm 0,09$ ммоль/л, при $p \leq 0,001$. (рис. 3.31.).

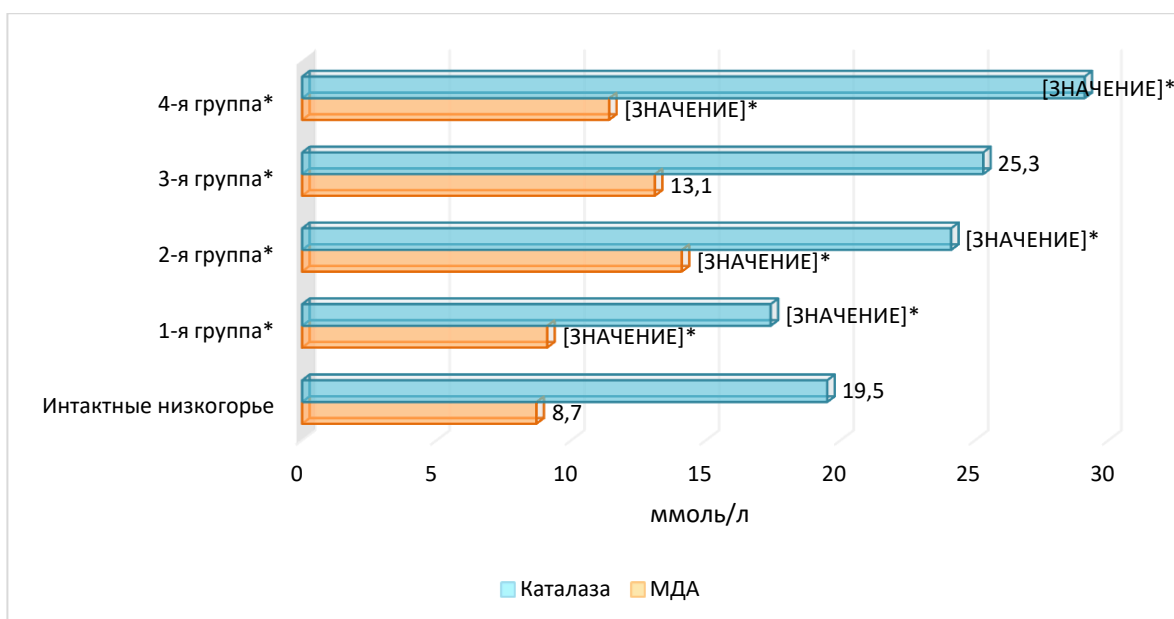


Рисунок 3.31. Количественное содержание МДА и каталазы в сыворотке крови контрольных и опытных крыс после экспериментального кардионекроза с дальнейшим введением милдроната и плацебо на 3-и сутки реадaptации.

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой в низкогорье; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

На таблице 3.16 показано, что на 7-й день реадaptации крыс к условиям низкогорья количественное содержание каталазы увеличилось с $19,5 \pm 0,1$ до $20,3 \pm 0,09$ мкат/л ($p < 0,001$); уровень МДА повысился с $8,7 \pm 1,2$ до $9,1 \pm 0,06$ ммоль/л, при $p < 0,02$.

Таблица 3.16. Динамика содержания МДА и каталазы в сыворотке крови контрольных и опытных крыс после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо на 7-е сутки реадaptации

| Показатели состояния ПОЛ | Интakтные низкогорье | 1 группа | 2 группа | 3 группа | 4 группа |
|--------------------------|----------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|
| МДА | $8,7 \pm 1,2$ | $9,1 \pm 0,1^*$ | $13,1 \pm 0,1^*$ | $9,0 \pm 0,03^*$ | $12,5 \pm 0,09$ |
| Каталаза | $19,5 \pm 0,1$ | $20,3 \pm 0,09^*$ | $23,7 \pm 1,0^*$ | $19,7 \pm 0,09^*$ | $30,4 \pm 0,1^*$ |

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

При моделировании некроза миокарда у животных 2-ой группы на 7-е сутки реадaptации отмечалось увеличение концентрации каталазы с $20,3 \pm 0,09$ до $23,7 \pm 1,0$ мкат/л. ($p < 0,02$), уровня МДА с $9,1 \pm 0,1$ до $13,1 \pm 0,1$ ммоль/л, при $p < 0,001$.

У животных 3-й группы, получивших лечение милдронатом, отмечалось снижение уровня каталазы в крови с $23,7 \pm 1,0$ до $19,7 \pm 0,09$ мкат/л. ($p < 0,001$), а также снижение уровня МДА с $13,1 \pm 0,1$ до $9,0 \pm 0,03$ ммоль/л, при $p < 0,001$.

После введения плацебо животным 4-ой группы у них отмечалось повышение концентрации каталазы с $23,7 \pm 1,0$ до $30,4 \pm 0,1$ мкат/л. ($p \leq 0,001$), а концентрация МДА снизилась с $13,1 \pm 0,1$ до $12,5 \pm 0,09$ ммоль/л, при $p \leq 0,2$.

На 30-е сутки реадaptации животных к условиям низкогорья уровень каталазы в сыворотке крови остался без изменений; уровень МДА повысился с $8,7 \pm 1,2$ до $8,9 \pm 0,02$ ммоль/л, при $p < 0,4$.

При моделировании некроза миокарда у животных 2-ой группы на 30-е сутки реадaptации отмечалось увеличение концентрации каталазы с $19,2 \pm 0,1$ до $23,7 \pm 0,2$ мкат/л. ($p < 0,001$), а уровня МДА с $8,9 \pm 0,02$ до $12,2 \pm 0,08$ ммоль/л, при $p < 0,001$.

У животных 3-й группы, получивших курс лечения милдронатом, отмечалось снижение уровня каталазы в крови с $23,7 \pm 0,2$ до $18,7 \pm 0,2$ мкат/л ($p < 0,001$), а также снижение уровня МДА с $12,2 \pm 0,08$ до $8,8 \pm 0,06$ ммоль/л, при $p < 0,001$.

После введения плацебо животным 4-ой группы в течение 10 дней, у них отмечалось повышение концентрации каталазы с $23,7 \pm 0,2$ до $25,2 \pm 0,1$ мкат/л ($p < 0,001$), а концентрация МДА снизилась с $12,2 \pm 0,08$ до $13,2 \pm 0,1$ ммоль/л, при $p < 0,001$ (табл. 3.17.).

Таблица 3.17. - Динамика содержания МДА и каталазы в сыворотке крови контрольных и опытных крыс после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо на 30-е сутки реадaptации

| Показатели состояния | Интakтные низкогорье | 1 группа | 2 группа | 3 группа | 4 группа |
|----------------------|----------------------|----------|----------|----------|----------|
|----------------------|----------------------|----------|----------|----------|----------|

| ПОЛ | | | | | |
|----------|------------|------------|--------------|-------------|-------------|
| МДА | 8,7 ± 1,2 | 8,9 ± 0,02 | 12,2 ± 0,08* | 8,8 ± 0,06* | 13,2 ± 0,1* |
| Каталаза | 19,5 ± 0,1 | 19,2 ± 0,1 | 23,7 ± 0,2* | 18,7 ± 0,2* | 25,2 ± 0,1* |

*Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.*

Таким образом, уменьшение содержания кислорода приводит к ишемии тканей и активизирует переход от окислительного метаболизма к анаэробному. В результате накопления лактата и ионов водорода нарушаются кислотно-щелочное равновесие и энергетически зависимые процессы в клетке: мембранные ионные градиенты, функции ионных каналов и ионный баланс клетки. В результате «анаэробной деполяризации» ионы K^+ выводятся из клетки, $NaCl$ и Ca^{2+} устремляются в клетку. Клеточное скапливание ионов ведет к образованию цитотоксического отека. Внутриклеточный избыток ионов Ca^{2+} также способствует образованию активных форм кислорода и развитию ОС.

Базируясь на результатах проведенных исследований можно заключить, что при моделировании катехоламинового кардионекроза у экспериментальных животных в низкогогорье, высокогорье и при реадaptации развивается высокий уровень ОС, обусловленный избыточным чрезмерным формированием радикалов и продуктов перекисного окисления жирных кислот.

Корректирующее влияние милдроната на ОС имело место у животных с экспериментальным кардионекрозом как в условиях низкогогорья, так и в разные сроки адаптации к условиям высокогорья. Показатели МДА и каталазы в этом случае после проведения курса лечения милдронатом не имели статистически значимых различий с показателями интактных крыс в условиях низкогогорья.

При изучении влияния милдроната на ОС у крыс с экспериментальным кардионекрозом в условиях реадaptации к низкогогорью установлено, что изучаемый препарат не оказывал положительного влияния на выраженность ОС на 3 сутки реадaptации, но при этом на 7 и 30 сутки реадaptации приводил к нормализации уровня МДА и каталазы.

Полученные результаты исследования показали, что милдронат является ингибитором свободных радикалов, уменьшает активацию ПОЛ, о чем свидетельствуют характерные изменения уровня МДА в сыворотке крови животных с экспериментальным катехоламиновым кардионекрозом.

Выявленные изменения уровня каталазы в сыворотке крови животных с экспериментальным кардионекрозом не позволяют сделать однозначный вывод о влиянии милдроната на ферментное звено антиоксидантной защиты организма животных, что требует более детального изучения влияния милдроната на активность ферментативной антиоксидантной системы организма.

3.6. Заключение по 3 главе

Результаты изучения особенностей течения экспериментального катехоламинового кардионекроза у крыс в разные сроки адаптации к высокогорью и при реадaptации к условиям низкогорья показали, что под действием экзогенно вводимого эpineфрина и влиянием климато-географических факторов горного климата, у животных с адреналиновым кардионекрозом уровень всех основных биомаркеров повреждения миокарда КФК– МВ, АсАТ, тропонина Т и БСЖК достоверно повышался как в низкогорье, так и в разные сроки адаптации к условиям высокогорья и реадaptации к низкогорью. Наиболее выраженные изменения показателей количественного содержания «ранних» биомаркеров повреждения миокарда регистрировались на 3-и сутки адаптации животных к горному климату. Наиболее высокий порог уровня тропонина ТрТ (позднего маркера ИМ) в крови животных с моделированным некрозом миокарда был зарегистрирован на 7-й день реадaptации, повышенный уровень которого сохранялся в течение 7-14 суток.

Рассматривая результаты изучения морфологических изменений сердечной мышцы у крыс с моделированным кардионекрозом как в условиях низкогорья, так и в разные периоды высокогорной адаптации с последующей реадaptацией, мы наблюдали очагово-диффузное поражение всех отделов

миокарда, которое в финале заканчивалось формированием периваскулярного и межмышечного отека. Выраженность гемодинамических нарушений в виде кровоизлияний во все слои миокарда и резкое полнокровие капилляров миокарда выходили на первое место. Характерные очагово-диффузные поражения сердечной мышцы у крыс с моделированным катехоламиновым кардионекрозом были наиболее выражены у животных на 3-й день реадaptации к условиям низкогорья.

Наиболее существенные изменения показателей фракций электролитов в сыворотке крови у животных с экспериментальным катехоламиновым кардионекрозом были отмечены на 3-и и 30-е сутки адаптации животных к горному климату, а также на 3-й и 30-й день реадaptации животных к условиям низкогорья. В сыворотке крови животных регистрировались снижение уровня ионов натрия, кальция и магния, повышение уровня ионов калия.

Анализ показателей количественного содержания фракций липидного спектра в сыворотке крови у животных с моделированным адреналиновым кардионекрозом показал, что наиболее выраженные изменения регистрировались на 3-и и 30-е сутки адаптации животных к условиям высокогорья, а также на 30-й день реадaptации животных к условиям низкогорья. Эти изменения характеризовались увеличением уровня холестерина, ЛПНП, ТГ и снижением уровня ЛПВП.

Кроме того, следует отметить, что при моделировании катехоламинового кардионекроза у экспериментальных животных в низкогорье, высокогорье и при реадaptации к условиям низкогорья наблюдался высокий уровень ОС, обусловленный чрезмерным синтезом свободных радикалов и продуктов перекисного окисления жирных кислот.

Анализ полученных результатов по изучению влияния милдроната на течение экспериментального катехоламинового кардионекроза у крыс в разные сроки адаптации к высокогорью и при реадaptации к условиям низкогорья, в целом, продемонстрировал положительное влияние изучаемого препарата на метаболизм миокарда.

Пероральное введение милдроната в дозе пятьдесят мг/кг массы тела один раз в сутки в течение десяти дней животным с адреналиновым кардионекрозом приводило к снижению количества маркерных ферментов КФК-МВ, ТрТ, АсАТ, БСЖК. Уровень АсАТ в сыворотке крови животных после терапии в условиях низкогорья приблизился к показателям нормы, наблюдалось статистически значимое снижение уровней КФК-МВ и ТрТ в крови у животных с моделированным некрозом миокарда на 3-и сутки реадaptации, уровень ТрТ после введения милдроната в разные периоды адаптации и реадaptации уменьшался до значений, находящихся в пределах физиологической нормы.

По показателю уровня БСЖК положительная динамика к уменьшению до показателей контрольных величин лучше всего проявлялась после лечения животных с кардионекрозом в условиях низкогорья, а также на 3-и и 30-е сутки реадaptации к условиям низкогорья.

Результаты морфологического изучения сердечной мышцы экспериментальных животных с моделированным кардионекрозом отчетливо продемонстрировали положительное влияние милдроната на структуру миокарда, которое проявилось признаками регенерации стромы и кардиомиоцитов, пролиферацией мезенхимальных элементов в миокарде крыс.

Наиболее отчетливо эти признаки были выражены у животных с кардионекрозом на 30 сутки реадaptации, у которых морфологическое исследование выявило миокард обычного строения с немногочисленными гипертрофированными миоцитами с отсутствием признаков некроза.

Под влиянием милдроната у животных с искусственно поврежденным миокардом наблюдалось снижение уровня ионов калия, и повышение уровня ионов натрия, кальция и магния, что позволяет говорить о положительном корректирующем влиянии милдроната на состав электролитов крови при катехоламиновом поражении миокарда.

Введение милдроната крысам с экспериментальным адреналиновым кардионекрозом продемонстрировало, что исследуемый препарат оказывает

благоприятное воздействие на биохимические показатели липидного профиля плазмы крови, оказывая проатерогенных (ХЛ, ЛПНП) и антиатерогенных (ЛПВП) фракций липидов крови.

У животных с экспериментальным кардионекрозом как в условиях низкогорья, так и в разные сроки адаптации к условиям высокогорья было выявлено коррегирующее влияние препарата на адреналиновый стресс. При изучении влияния милдроната на адреналиновый стресс у крыс с экспериментальным кардионекрозом в условиях реадаптации к низкогорью установлено, что изучаемый препарат не оказывал положительного влияния на выраженность ОС на 3 сутки реадаптации, но при этом на 7 и 30 сутки реадаптации приводил к нормализации уровня МДА и каталазы.

Следует отметить, что выявленные изменения уровня каталазы в сыворотке крови животных с экспериментальным кардионекрозом не позволяют сделать однозначный вывод о влиянии милдроната на ферментное звено антиоксидантной защиты организма животных, что требует более детального изучения влияния милдроната на активность ферментативной антиоксидантной системы организма.

Таким образом, проведенное исследование показало эффективность перорального введения милдроната в дозе пятьдесят мг/кг массы тела один раз в сутки в течение десяти дней крысам с экспериментальным адреналиновым кардионекрозом по сопоставлению с плацебо, а также подтвердило хорошую переносимость и безопасность изучаемого препарата.

ВЫВОДЫ

1. У животных с адреналиновым кардионекрозом количественное содержание всех основных биомаркеров сердечной мышцы (КФК МВ, АсАТ, БСЖК, тропонин Т) в крови достоверно повышался на 3-й день нахождения животных в Туя-Ашу, и снижался на 7-е и 30-е сутки реадаптации к низкогорью.
2. Содержание лактата в сыворотке крови животных с экспериментальным катехоламиновым кардионекрозом достигало пиковых значений на 3-и сутки адаптации, достоверно снижалось на 3-и сутки реадаптации и оставалось без изменений на 7-е и 30-е сутки реадаптации.
3. У крыс с экспериментальным катехоламиновым кардионекрозом в сыворотке крови уменьшались количественное содержание ионов натрия, кальция и магния; возрастал уровень ионов калия. Наиболее выраженные изменения показателей фракций электролитов регистрировались на 3-и и 30-е сутки адаптации животных к условиям высокогорья, а также на 3-й и 30-й день реадаптации животных к условиям низкогорья.
4. У животных с экспериментальным катехоламиновым кардионекрозом отмечалось увеличение уровня холестерина, ЛПНП, ТГ и снижение уровня ЛПВП, эти изменения были наиболее выражены на 3-и и 30-е сутки адаптации животных к условиям высокогорья, а также на 30-й день реадаптации животных к условиям низкогорья.
5. У животных с экспериментальным катехоламиновым кардионекрозом наблюдался высокий уровень адреналинового стресса, который обусловлен чрезмерным синтезом свободных радикалов и продуктов ПОЛ, максимальная степень выраженности адреналинового стресса

была зафиксирована на 3-и сутки адаптации животных к условиям высокогорья, и на 3-и сутки реадаптации к низкогорью.

6. Пероральное введение милдроната в дозе пятьдесят мг/кг массы тела один раз в сутки в течение десяти дней крысам с экспериментальным катехоламиновым некрозом миокарда приводило к снижению количества маркерных ферментов КФК-МВ, ТрТ, АсАТ, БСЖК в разные периоды адаптации и реадаптации; продемонстрировало положительное воздействие на показатели обмена электролитов и соотношение проатерогенных (ХЛ, ЛПНП) и антиатерогенных (ЛПВП) фракций липидов крови.
7. Корректирующее влияние милдроната на адреналиновый стресс имело место у животных с экспериментальным кардионекрозом в условиях низкогорья и в разные сроки адаптации к условиям высокогорья. Изучаемый препарат не оказывал положительного влияния на выраженность ОС на 3 сутки реадаптации, но при этом на 7 и 30 сутки реадаптации приводил к нормализации уровня МДА и каталазы.
8. Гистологическое исследование препаратов из срезов миокарда крыс с моделированным кардионекрозом выявило очагово-диффузное поражение всех отделов миокарда: дистрофию кардиомиоцитов, набухание и вакуолизацию цитоплазмы. Положительное влияние милдроната на структуру миокарда проявилось признаками регенерации стромы и кардиомиоцитов, пролиферацией мезенхимальных элементов в миокарде крыс.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные результаты проведенных экспериментальных исследований дополняют и расширяют имеющиеся научные данные по фармакодинамике мельдония. Теоретические положения настоящей работы обосновывают особенности течения модельной патологии и возможности использования милдроната для профилактики и лечения ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда человека и животных в условиях высокогорья и после перемещения их в низкогорье (реадаптации).

Полученные данные по оценке эффективности милдроната при экспериментальном катехоламиновом кардионекрозе в горах и при реадаптации к условиям низкогорья могут служить обоснованием для коррекции медикаментозных подходов в лечении патологии сердца в клинической высокогорной медицине.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. URL:<https://news.un.org/ru/story/2020/12/1392082> (дата обращения: 20.02.2021).
2. URL:<https://vademec.ru/news/2020/11/27/minzdrav-smertnost-ot-ssz-za-10-mesyatsev-2020-goda-vyrosla-na-6-6/> (дата обращения: 20.02.2021).
3. URL:<http://www.stat.kg/ru/news/analiz-po-zabolevaniyam-i-smernosti-naseleniya-za-2017-2019-gody-i-i-polugodie-2020-goda/> (дата обращения: 22.02.2021).
4. **Данияров, С. Б.** Работа сердца в условиях высокогорья [Текст] / С. Б. Данияров. – Ленинград: Медицина, 1979. – 152 с.
5. **Миррахимов, М. М.** Высокогорная кардиология [Текст] / М.М. Миррахимов, Т.С. Мейманалиев. – Фрунзе, 1984. – 314 с.
6. **Бримкулов, Н. Н.** Физическая работоспособность, состояние кардиореспираторной системы и гемостаза у альпинистов до и после восхождения на пик Хан-Тенгри [Текст] / Н. Н. Бримкулов, Л. А. Пеннер, В. М. Тартаковский // Здоровоохранение Кыргызстана. - 1991. - № 3-4. - С. 1-4.
7. **Бекболотова, А. К.** Роль системных и метаболических компонентов адаптации в развитии и течении стрессорных состояний в горах [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.33 / А.К. Бекболотова. – Бишкек, 2002. – 334 с.
8. **Шаназаров, А. С.** Проблемы обеспечения деятельности человека в высокогорье: поиски, решения [Текст] / А. С. Шаназаров // Известия НАН КР. - 2001. - № 3-4. - С. 40-44.
9. **Алдашев, А. А.** Рецепция, внутриклеточная сигнализация и гипоксические белки при высотной легочной артериальной гипертензии [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06; 03.00.04 / А. А. Алдашев. - Бишкек, 1999. – 287 с.
10. **Убашева, Ч. А.** Влияние высокогорья на процессы перекисного окисления липидов и гемокоагуляцию при катехоламиновом кардионекрозе [Текст]:

- автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Ч. А. Убашева. – Бишкек, 2004. – 21 с.
11. **Захаров, Г. А.** Особенности изменения перекисного окисления липидов при катехоламиновом кардионекрозе у собак - “аборигенов” среднегорья [Текст] / Г. А. Захаров, Г. И. Горохова // Вестник КРСУ. - 2006. - Том 6, № 2. – С. 28-31.
12. **Захаров, Г. А.** Изменение коагулограммы при адреналиновом кардионекрозе и его коррекции милдронатом у неадаптированных к высокогорью крыс [Текст] / Г. А. Захаров, Л. В. Замураева // Сб. статей Всероссийской 69-й итоговой научной студенческой конференции, посвященной 200-летию со дня рождения Н.И. Пирогова. - Томск, 2010. – С.40-41.
13. **Вербицкий, Е. В.** К пониманию механизмов адаптации человека к условиям высокогорья [Текст] / Е. В. Вербицкий, В. Б. Войнов, С. Н. Литвиненко и др. // Журнал фундаментальной медицины и биологии. - 2012. - № 3. – С. 45 – 53.
14. **Садыкова, Г. С.** Физиологическая характеристика гормонального профиля и биоэлектрическая активность мозга у постоянных жителей высокогорья [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 03.03.01 – физиология / Г. С. Сыдыкова. – Бишкек, 2017. – 22 с.
15. **Нанаева, М. Т.** Фармакодинамика некоторых сердечных, сосудорасширяющих и противоаритмических средств в условиях высокогорья Киргизии [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.25 – фармакология / М. Т. Нанаева. – Фрунзе, 1975. – 28с.
16. **Зурдинов, А. З.** Изменения психофизиологического состояния при кратковременном пребывании в условиях высокогорья [Текст] / А. З. Зурдинов, И. С. Морозов, У. К. Кундашев // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: матер. 2 Всесоюзной конференции. – Гродно, 1991. – С. 364 - 365.

17. **Муратов, Ж. К.** Особенности действия норадреналина на сократительную активность левого желудочка сердца у животных в условиях высокогорья [Текст] / Ж. К. Муратов // Медицина Кыргызстана. – Бишкек, 2008. - № 5. - С. 49-51.
18. **Муратов, Ж. К.** Особенности действия лидокаина на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в желудках сердца при подъеме и адаптации к высокогорью [Текст] / Ж. К. Муратов // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – Бишкек, 2008. - Том 8. - № 12 - С.174-178.
19. **Махмудова, Ж. А.** Состояние системы гемостаза на фоне применения этомерзола в условиях сочетанного воздействия физической нагрузки и гипертермии при кратковременной адаптации [Текст] / Ж. А. Махмудова, А. З. Зурдинов // Сборник трудов научно-практической конференции, посвященной 65-летию КГМА. – Бишкек, 2004. - С. 55-56.
20. **Филипченко, Е. Г.** Влияние панангина на электрофизиологические свойства миокарда при его гипертрофии в условиях низко- и высокогорья: экспериментальное исследование [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 – патологическая физиология / Е. Г. Филипченко – Бишкек, 2009. – 27с.
21. **Мамытова, Б. М.** Адресная доставка лекарственных средств при возрастной макулярной дегенерации (ВМД) в условиях высокогорья [Текст] / Б. М. Мамытова // Медицина Кыргызстана, 2018. - № 3. – С. 93-94.
22. **Кундашев, У. К.** Научное обоснование фармакологической коррекции дезадаптивных состояний и работоспособности специальных контингентов в условиях высокогорья [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология / У. К. Кундашев. – Бишкек, 2019. – 45с.
23. **Захаров, Г. А., Филипченко Е. Г., Горохова Г. И.** Влияние панангина на устойчивость сердца к фибрилляции и электролитный состав тканей у животных с гипертрофией миокарда в условиях высокогорья и при

- реадаптации [Текст] / Г. А. Захаров, Е. Г. Филипченко, Г. И. Горохова // Наука и новые технологии. – Бишкек. – 2010. - № 2. - С. 116 – 119.
24. **Зарифьян, А. Г.** Некоторые особенности динамики элементов красной крови человека и животных в процессе горной реадaptации [Текст] / А. Г. Зарифьян, Е. М. Бебинов, В. В. Боголюбов, Л. В. Щербак // Вестник КРСУ. – Бишкек. – 2014. - Том 14, № 4. – С. 76-79.
25. URL:<https://www.un.org/ru/observances/2020> (дата обращения: 03.03.2021)
26. **Садыралиев, Ж. С.** О численности и размещении населения Кыргызской Республики [Электронный ресурс] / Ж. С. Садыралиев // International Journal of Humanities and Natural Sciences, vol.1. - С. 72 – 75
URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/o-chislennosti-i-razmeschenii-naseleniya-kyrgyzskoy-respubliki.pdf> (дата обращения: 04.03.2021)
27. URL:<http://www.stat.kg/ru/news/nacstatkomom-kyrgyzskoj-respubliki-podgotovlen-analiticheskij-material-o-chislennosti-postoyannogo-naseleniya-na-nachalo-2017g/> (дата обращения: 04.03.2021)
28. **Афонина, С. Н.** Состояние гормональной регуляции и иммунореактивности при адаптации к барокамерной высотной гипоксии [Текст] / С. Н. Афонина, Е. Н. Лебедева // Оренбургский медицинский вестник. – 2018. - том VI, № 1 (21). - С. 20-24.
29. **Лукьянова, Л. Д.** Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции [Текст] / Л. Д. Лукьянова, Ю. И. Кирова, Г. В. Сукоян // Патогенез. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 4-14.
30. **Самойлов, М. О.** Сигнальные молекулярные и гормональные механизмы формирования протективных эффектов гипоксического прекодиционирования [Текст] / М. О. Самойлов, Е. А. Рыбникова, А. В. Чурилова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – № 3. – С. 3-10.
31. **Меерсон, Ф. З.** Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца [Текст] / Ф. З. Меерсон. – М.: Медицина, 1984. – 268 с.

32. **Миррахимов, М. М.** Горная медицина [Текст] / М. М. Миррахимов, П. Н. Гольдберг. – Фрунзе: Кыргызстан, 1978. – 184 с.
33. URL: https://www.researchgate.net/publication/298346293_Coronary_Artery_Disease_and_High_Altitude_Unresolved_Issues (дата обращения: 15.03.2021).
34. **Суслов, Ф. П.** Спортивная тренировка в условиях среднегорья [Текст] / Ф. П. Суслов, Е. Б. Гиппенрейтер, Ж. К. Холодов // РГАФК. - М., 1999. - 202 с.
35. **Большая медицинская энциклопедия** [Текст] / гл. ред. А. Н. Бакулев— 2-е изд. - М.: Медгиз, 1956. — Т. 1. – С. 36.
36. **Большая медицинская энциклопедия** [Текст]: [в 30 т.] / гл. ред. акад. Б. В. Петровский; [Акад. мед. наук СССР]. - 3-е изд. - Москва: Сов. энциклопедия, 1974-1989.
37. **Солкин, А. А.** Основные механизмы формирования защиты головного мозга при адаптации к гипоксии [Текст] / А. А. Солкин, Н. Н. Белявский, В. И. Кузнецов, А. Г. Николаева // Вестник Витебского ГМ. -, 2012. - Т. 11, № 1. – С. 6 – 14.
38. **Закощиков, К. Ф.** Гипокситерапия – «Горный воздух» [Текст] / К. Ф. Закощиков, С. О. Катин. – М.: «Бумажная галерея», 2002. – 64 с.
39. **Бельченко, Л. А.** Адаптация человека и животных к гипоксии разного происхождения [Текст] / Л. А. Бельченко // Соросовский образовательный журнал. – 2001. - Том 7, № 7. – С. 33-39.
40. **Турусбеков, Б. Т.** Механизмы высокогорной адаптации при различных функциональных состояниях эндокринной системы [Текст] / Б. Т. Турусбеков. - Фрунзе: Илим, 1979. -140 с.
41. **Агаджанян, Н. А.** Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии [Текст] / Н. А. Агаджанян, А. И. Елфимов. М: Медицина, 1986. -272 с.
42. **Закиров, Дж. З.** Физиологические механизмы формирования функциональных взаимоотношений эндокринных комплексов в условиях высокогорья [Текст]: автореф. дисс.... докт. мед. наук: 03.00.13 / Дж. З. Закиров. - Бишкек, 1996. - 54с.

43. **Яковлев, В. М.** Молекулярные основы адаптации [Текст] / В. М. Яковлев, А. А. Вишнеvский. – Бишкек: Изд-во КНУ, 2003. – 216 с.
44. **Хаснулин, В. И.** Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах [Текст] / В. И. Хаснулин, П. В. Хаснулин // Экология человека - 2012. - № 1. - С. 3-11.
45. **Джунусова, Г. С.** Особенности центральных механизмов регуляции мозга у горцев Кыргызстана [Текст] / Г. С. Джунусова , Н. У. Сатаева // Медицина Кыргызстана. - 2018. - № 2. - С. 70-73.
46. **Алиев, М. А.** Экспериментальный инфаркт в условиях горного климата [Текст] / М. А. Алиев, Г. М. Алиева, Г. А. Захаров. - Фрунзе, 1978. - 199 с.
47. **Шидаков, Ю. Х-М.** Высокогорная кардиология [Текст] / Ю. Х-М. Шидаков, Х. Д. Каркобатов, Ф. А. Текеева.- Бишкек, 2001. - 227 с.
48. **Зарифьян, А. Г.** Гемограмма и высотная устойчивость лабораторных крыс в период реадaptации к низкогорью / А. Г. Зарифьян, Е. М. Бебинов, С. М. Гуди, Р. Р. Айталиева // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2014. - № 2. - С. 125.
49. **Махмудова, Ж. А.** Течение катехоламинового кардионекроза у животных, акклиматизированных к высокогорью, на фоне монотерапии атенололом и в комбинации атенолола с коэнзимом Q₁₀ [Текст] / Ж. А. Махмудова // Проблемы современной науки и образования. - 2016. - № 1 (43). - С. 54-59.
50. **Оморов, Т. Б.** Сравнительная оценка течения послеоперационного периода у больных острым холециститом в условиях высокогорья и низкогорья [Текст] / Т. Б. Оморов // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. - 2016. - № 2. - С. 104-106.
51. **Ниязов, Б. С.** Особенности течения раневого процесса в условиях деадаптации к высокогорью [Текст] / Б. С. Ниязов, Ж. Б. Мамакеев, А. А. Сабитов, Н. К. Маманов, С. Б. Ниязова // Здравоохранение Кыргызстана. – 2019. - № 4. – С. 121-124.
52. URL:<https://studfile.net/preview/3836288/> Гора - экология человека (дата обращения: 24.02.2021)

53. **Шилов, С.Н.** Теория адаптации - реадaptации в современных представлениях «Здоровье» [Текст] / С.Н. Шилов, И.А. Игнатова, Т.А. Муллер, Н.Д. Наливайко, А.С. Пуликов // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 1 (часть 6). – С. 1275-1280.
54. **Мираков, Р. С.** Функциональная деятельность почек интактных собак в период реадaptации к высокогорью [Текст] / Р. С. Мираков, С. Г. Мухамедова, Х. М. Мираков // *Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны» Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино*. – 2012. - № 1. – С. 146-147.
55. **Ильичев, В. П.** Электрофизиологические показатели дыхательных мышц животных после длительного пребывания в условиях высокогорья [Текст] / В. П. Ильичев, Е. М. Бебинов, А. Г. Зарифьян // *Вестник Российской Академии медицинских наук*. - М.: Медицина, 2010. - N 8. - С. 34-39.
56. **Кубасов, Р. В.** Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды [Текст] / Р. В. Кубасов // *Вестник РАМН*. – 2014. - № 9–10. - С. 102 – 109.
57. **Хныченко, Л. К.** Стресс и его роль в развитии патологических процессов [Текст] / Л. К. Хныченко, Н. С. Сапронов // *Обзоры по клинической фармакологии и терапии*. – 2003. - № 3. – С. 2–15.
58. **Махмудова, Ж. А.** Кардиоспецифические ферменты – как маркеры особенностей течения кардионекроза в условиях высокогорья и научное обоснование его фармакотерапии в эксперименте [Текст]: автореф. дисс.... докт. мед. наук: 03.01.04; 14.03.06 / Ж. А. Махмудова. - Бишкек, 2015. - 46 с.
59. **Eiden, L. E.** Neuropeptide-Catecholamine Interactions in Stress. A New Era of Catecholamines in the Laboratory and Clinic [Text] / Eiden L. E. // USA, Elsevier Inc., 2013. - № 68. – P. 399–404.
60. **Ronan, P. J.** Molecular signaling and translational significance of the corticotropin releasing factor system [Text] / P. J. Ronan, C. H. Summers // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* – 2011. - № 98. – P. 235–292.

61. **Соколов, Е. И.** Реакция симпатико-адреналовой системы у больных ишемической болезнью сердца при эмоциональном напряжении в зависимости от типа личности [Текст] / Е. И. Соколов, Н. Ю. Лавренова, И. В. Голобродова // Кардиология. – 2009. – № 12. – С. 18-19.
62. **Вишневский, А. А.** Эндокринные и мессенджерные системы при адаптации к условиям высокогорья [Текст] / А.А. Вишневский, Д. З. Закиров, В. М. Яковлев и др. // Проблемы эндокринологии. – 2003. – № 1. – С. 53-56.
63. **Selye, H. A** Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. Cite this article. [Text] / Nature. – 1936. - № 138. – P. 32. <https://doi.org/10.1038/138032a0>. Download citation.
64. **Selye, H.** Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rats [Text] / H. Selye, E. Bajusz, S. Grasso // Angiology. – 1960. – № 11. – P. 398-407.
65. **Морозов, В. Н.** К современной трактовке механизмов стресса [Текст] / В. Н. Морозов, А. А. Хадарцев // Вестник новых медицинских технологий – 2010 – т. XVII, № 1 – С. 15 -17.
66. **Chrousos, G. P.** Stress and disorders of the stress system [Text] / G. P. Chrousos // Nature reviews endocrinology. – 2009. - № 5 (7). - P. 374.
67. **Nicolaidis, N. C.** The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function [Text] / N. C. Nicolaidis, Z. Galata, T. Kino [et al.] // Steroids. – 2010. – Vol. 75. – P. 1–12.
68. **Nicolaidis, N. C.** Stress, the stress system and the role of glucocorticoids [Text] / N. C. Nicolaidis, E. Kyratzi, A. Lamprokostopoulou [et al.] // Neuroimmunomodulation. – 2015. – Vol. 22, № 1-2. – P. 6–19. doi: 10.1159/000362736.
69. **Cannon, W. G.** Emotional stimulation of adrenal secretion [Text] / W. G. Cannon, La Paz D. De // Am. J. Physiol. – 1911. – Vol. 28. – P. 64–70.
70. **Кинле, А. Ф.** Значение определения гликогена в миокарде, скелетной мышце и печени при острых гипоксических состояниях [Электронный ресурс] / А. Ф. Кинле, О. Ю. Климова // Мат. VI Всеросс. съезда судебных

- медиков. — М.-Тюмень, 2005. URL:<https://www.forens-med.ru/book.php?id=3223#:~> (дата обращения 05.03.2021).
71. **Чотоев, Ж. А.** Углеводный обмен в сердечной и скелетной мышцах у крыс в условиях высокогорья [Текст] / Ж. А. Чотоев // Тез. докл. 2 Всес. био-хим. съезда, Ташкент, 1969. - С. 39-40.
72. **Абдилова, Г. Б.** Сравнительная оценка уровня лактата при критических состояниях [Текст] / Г. Б. Абдилова, Ж. С. Бердимуратова, А. Д. Нурахова // Вестник хирургии Казахстана. - 2015. - № 41. - С. 8-12.
73. **Belaya, I. E.** Significance of laboratory parameters in prognosis of outcomes of acute myocardial infarction [Электронный ресурс] / Belaya, I.E., Kolomiets V.I., Musaeva E.K. // The Clinician. – 2017. - N11(1). – P. 29-35. (In Russ.) Режим доступа: [URL:https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-4-29-35](https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-4-29-35)
74. **Алабовский В. В.** Зависимость скорости Na^+ - Ca^{2+} обмена от внеклеточной концентрации ионов натрия и калия в изолированном сердце крысы [Текст] / В. В. Алабовский, А. А. Винокуров, О. В. Башарина и др. // Вестник новых медицинских технологий – 2011 – Т. XVIII, № 2 – С. 14. -17.
75. **Внутренние болезни. Лабораторная и инструментальная диагностика** [Текст]: учебное пособие для системы послевузовского образования врачей по специальности "Терапия" / Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтынский. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва: МЕДпресс-информ, 2011. - 799 с.
76. **Гаврилова, Е. А.** Внезапная сердечная смерть и гипертрофия миокарда у спортсменов [Текст] / Е. А. Гаврилова, Э. В. Земцовский // Вестник аритмологии. – 2010. - № 62. – С. 59-62.
77. **Verdile, L.** Exercise-induced ventricular tachyarrhythmias in athletes: do they have a different clinical significance? [Text] / L. Verdile, A. Biffi, B.Di. Giacinto et al. // Math of Congress of Euro Prevent. Abstract book, 2013. – S.33. – P. 176.
78. **Маслов, Л. Н.** Ишемическое посткондиционирование сердца. Часть 1 [Текст] / Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов // Сибирский медицинский журнал. – 2012. - Том 27, № 3. - С. 8 – 13.

79. **Matsuoka, N.** Characterization of stress-induced sudden death in cardiomyopathic hamsters [Text] / N. Matsuoka, H. Arakawa et al. // JPET. - 1997. - Vol. 284, № 1. - P. 125–135.
80. **Физиология и патофизиология сердца** т. 1-2 [Текст]: / Сперелакис Н. - М.: Медицина, 1988. – т.1 - 567с., т. 2 - 554с.
81. **Нетюхайло, Л. Г.** Регуляция метаболических процессов. Регуляторные ферменты. [Текст]: / Л. Г. Нетюхайло // Вестник проблем биологии и медицины. – 2012. – вып. 2, том 2 (93). – С. 292 – 294.
82. **Skinner, S.** Psychological stress activates phosphorilase in the heart of the conscious pig without increasing heart rate and blood pressure [Text] / S. Skinner, D. Beder et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1983. - Vol. 80. - P. 4513–4517.
83. **Барышникова, Г. А.** Дисбаланс электролитов и его роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Г. А. Барышникова, С. А. Чорбинская, И. И. Степанова // Эффективная фармакотерапия. - 2019. - Т. 15, № 20. - С. 54–60.
84. **Лисаченко, Г. В.** Водно-электролитные нарушения в постреанимационном периоде острого инфаркта миокарда и их значение в расстройствах системной гемодинамики [Текст] / Г. В. Лисаченко, А. В. Будаев, Г. П. Макшанова, Н. А. Иванова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2016. - № 3. - С. 81 - 89. Режим доступа: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-3-81-89>
85. URL: <http://www.rusmedserv.com/laboratory/regulacia/> (дата обращения: 06.04.2021).
86. **Трисветова, Е. Л.** Магний в клинической практике [Текст] / Е. Л. Трисветова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2012. - Т. 8, № 4. - С. 545-553. Режим доступа: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2012-8-4-258-261>
87. **Верткин, А. Л.** Магний и лечение инсульта / А. Л. Верткин, О. Б. Талибов, А. И. Измайлов // Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С. 1-4.

88. **Городецкий, В. В.** Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния / В. В. Городецкий, О. Б. Талибов. – М.: Медпрактика, 2003. – 44 с.
89. URL: <https://critical.ru/ann/pages/review/page19.html> (дата обращения 06.04.2021).
90. **Лобанова Е. Г.** Современные аспекты фармакологии блокаторов кальциевых каналов [Электронный ресурс] / **Е. Г. Лобанова, Н. Д. Чекалина** Режим доступа: URL:https://www.rlsnet.ru/articles_435.htm (дата обращения 06.04.2021).
91. **Полянская, С. В.** Особенности липидного состава крови у больных ишемической болезнью сердца старческого возраста [Текст] / С. В. Полянская, О. Н. Вакуленко, Т. А. Елисеева и др. // Кардиология. - 2018. - Т. 58, № 3. - С. 28–36.
92. **Климов, А. Н.** Атеросклероз [Текст] / А.Н. Климов // Превентивная кардиология / Под ред. Косицкого Г. И. М., 1987. - С. 450–512.
93. **Хидирова Л. Д.** Изменение баланса между активностью перекисного окисления липидов, антиоксидантной защитой и содержанием железа у крыс при экспериментальном инфаркте миокарда [Текст] / Л. Д. Хидирова // РФК. - 2010. - Т. 6, № 2. - С. 216-219. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izmenenie-balansa-mezhdu-aktivnostyu-perekisnogo-okisleniya-lipidov-antioksidantnoy-zaschitoy-i-soderzhaniem-zheleza-u-krys-pri> (дата обращения: 06.04.2021).
94. **Корниенко, Е. А.** Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система у больных инфарктом миокарда с сахарным диабетом 2 типа [Электронный ресурс] / Е. А. Корниенко, Т. В. Загородняя, Д. В. Иванов // Вестник новых медицинских технологий. - 2015. - №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/perekisnoe-okislenie-lipidov-i-antioksidantnaya-sistema-u-bolnyh-infarktomyokarda-s-saharnym-diabetom-2-tipa> (дата обращения: 06.04.2021).

95. **Раджабов, М. Э.** Лабораторно-биохимические предикторы формирования инфаркта миокарда [Текст]: автореф. дисс.... канд. мед. наук: 14.00.05. / М. Э. Раджабов. – Душанбе, 2008. Режим доступа: <http://medical-diss.com/medicina/laboratorno-biohimicheskie-prediktory-formirovaniya-infarkta-miokarda>
96. Морфология инфаркта миокарда. Изменения миокарда при инфаркте [Электронный ресурс] URL: <https://meduniver.com/Medical/cardiologia/497.html> (дата обращения 07/01/2021)
97. **Бахчоян, М. Р.** Структурные изменения миокарда при выраженной сердечной недостаточности некоронарогенной этиологии: компьютерная морфометрия [Текст] / Бахчоян М. Р., Космачева Е. Д., Славинский А. А. и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26889> (дата обращения: 07.04.2021).
98. **Руководство по кардиологии в 3-х томах** [Электронный ресурс] / под ред. Г. И. Сторжакова, А. А. Горбаченкова. – 2008 Режим доступа: URL:http://vmede.org/sait/?id=Gospitalnaya_ter_card_storjakova_2008_t1&menu=Gospitalnaya_ter_card_storjakova_2008_t1&page=19
99. **Соколова, А. В.** Морфологические изменения ткани миокарда при внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии [Текст] / О. В. Соколова // Судебно-медицинская экспертиза. – 2016. - № 59(1). – С. 3 - 6 Режим доступа URL:<https://doi.jrg/10.17116/sudmed20165913=6> (дата обращения 08.04.2021).
100. **Захарова, Е. В.** Изучение изменения миокарда при инфаркте, кардиосклерозе, гипертрофии и сердечной недостаточности [Электронный ресурс] / Захарова Е. В. Конкиева Н. А. // Материалы IV Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум» URL: <https://scienceforum.ru/2012/article/2012001255> (дата обращения: 07.04.2021).

101. **Воронцова, М. В.** Патология сердечно-сосудистой системы / М. В. Воронцова, В. В. Свистунов. // Иркутск: ИГМУ, 2017. – 36 с.
102. **Залевская, Н. Г.** Современные методы лабораторного подтверждения инфаркта миокарда [Текст] / Н. Г. Залевская // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. - 2011. - Выпуск 14, № 10 (105). –С. 260 - 267.
103. **Ghani, F.** Role of heart-type fatty acidbinding protein in early detection of acute myocardial infarction [Text] / F. Ghani, A. H. Wu, L. Graff et al. // Clin. Chem. - 2000. - № 46(5). – P. 718-719.
104. **Glatz, J. F.** Release of fatty acidbinding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox [Text] / J. F. Glatz, M. van Bilsen, R. J. Paulussen et al. // Biochem. Biophys. Acta. - 1988. - № 961 (1). – P. 148 - 152.
105. **Glatz, J. F.** Fatty acid binding proteins from heart [Text] / J. F. Glatz, R. J. Paulussen, J.H. Veerkamp // Chem. Phys. Lipids. – 1985. - № 8. – P. 115 – 129.
106. **Glatz, J. F.** Fatty acid binding protein as a plasma marker for early detection of myocardial injury [Text] / J. F. Glatz // Kasaki HDJC, ed. Myocardial Damage: Early Detection by Novel Biochemical Markers. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 1998. – P. 73 – 84.
107. **Bessman, S. P.** The creatine- creatine phosphate energy shuttle [Text] / S. P. Bessman, C. L. Carpenter // Annual Review of Biochemistry. – 1985. - № 54. – P. 831 - 862.
108. **Rashid, Shazia** The Diagnostic Value of Biochemical Cardiac Markers in Acute Myocardial Infarction [Электронный ресурс] / Rashid Shazia, Arif Malik, Rukhshan Khurshid, Uzma Faryal and Sumera Qazi DOI: 10.5772/intechopen.76150 Режим доступа: <https://www.researchgate.net/publication/330139300> The Diagnostic Value of Biochemical Cardiac Markers in Acute Myocardial Infarction (дата обращения 07.04.2021).
109. **Ohmann, E. M.** Risk stratification with admission cardiac troponin T level in acute myocardial ischemia [Электронный ресурс] / E. M. Ohman, P. W.

- Armstrong, R. H. Christenson et al. // The New England Journal of Medicine. – 1996. - № 335. – P. 1333 - 1334. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/245989915_Cardiac_troponin_T_levels_for_risk_stratification_in_acute_myocardial_ischemia_GUSTO_IIA_Investigators (дата обращения 07.04.2021).
110. **Ohman, E. M.** Cardiac Troponin Levels for Risk Stratification in Acute Myocardial Ischemia. [Электронный ресурс] / E. M. Ohman, P. W. Armstrong, R. H. Christenson et al. // The New England Journal of Medicine. - № 335. – P. 1334-1341. Режим доступа: <https://doi.org/10.1056/NEJM199610313351801> (дата обращения 07.04.2021).
111. **Christenson, R. H.** Cardiac troponin T and cardiac troponin I: Relative values in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes [Text] / R. H. Christenson, S. H. Duh, L. K. Newby, E. M. Ohman, R. M. Califf, C. B. Granger et al. // Clinical Chemistry. – 1998. -№ 44(3). - P. 494 - 501.
112. **Lindahl, B.** Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: A FRISC II substudy [Электронный ресурс] / B. Lindahl, E. Diderholm, B. Lagerqvist, P. Venge, L. Wallentin, and the FRISC II investigators // Journal of the American College of Cardiology. – 2001. - № 38. – P. 979-986 doi: 10.1016/s0735-1097(01) Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11583868/> (дата обращения 07.04.2021).
113. **Latini, R.** Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure [Text] / R. Latini, S. Masson, I. S. Anand, E. Missov, M. Carlson, T. Vago, et al. // Circulation. – 2007. - № 116. – P. 1242 - 1249.
114. **Omland, T.** Distribution and determinants of very low levels of cardiac troponin T in patients with stable coronary artery disease: The PEACE trial. [Text] / T. Omland, J. A. de Lemos, C. Christophi, M. M. Rice, K. A. Jablonski, S. Tjora et al. // European Heart Journal. – 2008. - № 9(202). P. 1342.
115. **Thygesen, K.** White on behalf of the joint ESC/ACCF/AHA/WHF task force for the redefinition of myocardial infarction [Text] / K. Thygesen, J. S. Alpert, D.

- Harvey /Journal of the American College of Cardiology. - 2007. - № 50. – P. 2173 - 2195.
116. **Melki, D.** High sensitive troponin t rules of myocardial infarction 2 hours from admission in chest pain patients [Text] / D. Melki, S. Lind, S. Agewall T. Jemberg // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. - № 55(10). – P. 118.
117. **Peacock, W. F.** Efficacy of High-Sensitivity Troponin T in Identifying Very-Low-Risk Patients With Possible Acute Coronary Syndrome [Text] / W. F. Peacock, B. M. Baumann, D. Bruton et al. // JAMA Cardio. – 2018/ - № 3. – P. 104 - 111.
118. **Than, M. P.** Detectable High-Sensitivity Cardiac Troponin within the Population Reference Interval Conveys High 5-Year Cardiovascular Risk: An Observational Study. [Text] / M. P. Than, S. J. Aldous, R. W. Troughton et al. // Clin Chem. – 2018. - № 64. – P. 1044 - 1053.
119. **Vasile, V. C.** High-Sensitivity Cardiac Troponin for the Diagnosis of Patients with Acute Coronary Syndromes [Text] / V. C. Vasile, A. S. Jaffe // Curr Cardiol Rep. – 2017. - № 19. – P. 92.
120. **Kemp, M.** Biochemical markers of myocardial injury [Электронный ресурс] / M. Kemp, J. Donovan, H. Higham, J. Hooper// BJA: British Journal of Anaesthesia. – 2004. - Volume 93, Issue 1, July. - P. 63 – 73 Режим доступа: <https://doi.org/10.1093/bja/ae148> (дата обращения 07.04.2021).
121. **Apple, F. S.** Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome [Text] / F. S. Apple, A. H. Wu, J. Mair, J. Ravkilde et al. // Clin Chem. – 2005/ - №. 51. – P. 810 – 824.
122. **Mair, J.** Glycogen phosphorylase isoenzyme BB to diagnose ischaemic myocardial damage [Text] / J. Mair // Clin. Chim. Acta. - 1998. - 272, 1. – P. 79 - 86.
123. **Пархоменко, А. Н.** Роль биологических маркеров в неотложной кардиологии [Текст] / А. Н. Пархоменко, И. О. Иркин, Я. М. Лутай // Медицина неотложных состояний. – 2011. - № 7-8. – С. 46 – 54.

124. **Squire, I. B.** N-terminal pro-atrial natriuretic peptide (N-ANP) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-BNP) in the prediction of death and heart failure in unselected patients following acute myocardial infarction [Text] / I. B. Squire, R. J. O'Brien, B. Demme et al. // Clin Sci (Lond). - 2004. - Vol. 107. - P. 309 - 316.
125. **Porapakham, P.** B-Type Natriuretic Peptide Guided Heart Failure [Text] / P. Porapakham, H. Zimmet, B. Billah, H. Crum // Arch. Intern. Med. - 2010. - 170(6). - P. 507 - 514.
126. **Pasceri, V.** Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells [Text] / V. Pasceri, J. T. Willerson, E. T. Yeh // Circulation. - 2000. - Vol. 102. - P. 2165-2168.
127. **Anzai, T.** C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction [Text] / T. Anzai, T. Yoshikawa, H. Shiraki et al. // Circulation. - 1997. - Vol. 96. - P. 778 - 784.
128. **Meuwese, M. C.** Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study [Text] / M. C. Meuwese, E. S. Stroes, S. L. Hazen et al. // J Am Coll Cardiol. - 2007. - Vol. 50. - P. 159 - 165.
129. **Galis, Z. S.** Enhanced expression of vascular matrix metalloproteinases induced in vitro by cytokines and in regions of human atherosclerotic lesions [Text] / Z. S. Galis, M. Muszynski, G. K. Sukhova et al. // Ann. NY. Acad. Sci. - 1995. - № 748. - P. 501 - 507.
130. **Galis, Z. S.** Microscopic localization of active proteases by in situ zymography: detection of matrix metalloproteinase activity in vascular tissue [Text] / Z. S. Galis, G. K. Sukhova, P. Libby // FASEB J. - 1995. - № 9. - P. 974 - 980.
131. **Oyama, J.** Elevated interleukin-1 beta in pericardial fluid of patients with ischemic heart disease [Text] / J. Oyama, H. Shimokawa // Coron. Artery Dis. - 2001. - № 12. - P. 567 - 571.

132. **Симбирцев, А. С.** Биология семейства интерлейкина-1 человека [Текст] / А.С. Симбирцев // Иммунология. - 1998. - №3. - С. 9 - 17.
133. **Черепяхин, Д. И.** Современные маркеры в диагностике атеросклероза [Текст] / Д. И. Черепяхин, В. В. Базылев, И. А. Евтюшкин и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. - № 5(3). - С. 26 - 29.
134. **Azzazy, H. M. E.** Cardiac markers of acute coronary syndromes: is there a case for point - of - care testing? [Text] / H. M. E Azzazy, R. H. Christenson // Clin. Biochem. – 2002. - № 35. – P. 13 – 27.
135. **Sinha, M. K.** Ischaemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischaemia after percutaneous coronary intervention [Text] / M. K. Sinha, D. C. Gaze, J. R. Tippins, P. O. Collinson, J. C. Kaski. // Circulation. – 2003. - № 107. – P. 2403–2405.
136. **Bhagavan, N. V.** Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischaemia and myocardial infarction [Text] / N. V. Bhagavan, E. M. Lai, P. A. Rios et al. // Clin. Chem. – 2003. - № 49. – P. 581 – 585.
137. **Бойцов, С. А.** Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира. [Текст] /С. А. Бойцов // Профилактическая медицина. – 2013. - № 16(5). – С. 9 - 19.
138. **Косарев, В. В.** Клиническая фармакология цитопротекций миокарда и их место в лечении ишемической болезни сердца. [Текст] / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // Российский медицинский журнал. Кардиология. – 2010. – Т. 20, №. 4. – С. 187-188.
139. **World Health Organisation. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease.** [Text] / Circulation. – 1979. - № 59. – P. 607 – 609.
140. **Лупанов, В. П.** Антиишемический метаболический модулятор триметазидин в лечении ишемической болезни сердца [Электронный ресурс] / В. П. Лупанов // Российский кардиологический журнал. - 2017 - № 2 (142). – С. 119–124 Режим доступа: URL: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-119-124> (дата обращения 09.04.2021)

141. **Bucci, M.** Trimetazidine reduces endogenous free fatty acid oxidation and improves myocardial efficiency in obese humans [Text] / M. Bucci, R. Borra, K. Nagren et al. // *Cardiovasc. Ther.* – 2012. - № 30/ - P. 333-41.
142. **Ciapponi, A.,** Pizarro R., Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 4: CD003614.
143. **Danchin, N.** Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis [Text] / N. Danchin, M. Marzilli, A. Parkhomenko, J. P. Ribeiro // *Cardiology.* – 2011. - № 120. – P. 59-72.
144. **Sharma, Sh.** Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease [Text] / Sh. Sharma, St. M. Black // *Drug Disc Today Dis Mech.* - 2009. - 6. - P. 1 – 4.
145. **Vaz F. M.** Carnitine biosynthesis in mammals [Text] / F. M. Vaz, R. J. Wanders // *Biochem J.* – 2002. - 361: Pt 3. –P. 417 - 429.
146. **Ye, J.** L-carnitine attenuates oxidant injury in HK-2 cells via ROS-mitochondria pathway [Text] / J. Ye, J. Li, Y. Yu et al. // *Regul Pept.* - 2010. - 161: 1-3. - P. 58 - 66.
147. **Greenblatt, H. K.** Meldonium (mildronate): A performance-enhancing drug? [Text] / H. K. Greenblatt, D. J. Greenblatt // *Clin Pharmacol Drug Rev.* – 2016. - № 5(3). – P. 167-169.
148. URL:https://vademec.ru/news/2021/02/05/minzdrav-reshil-isklyuchit-iz-zhnvlp-meldoniya-v-kapsulakh-s-obemom-prodazh-1-4-mlrd-rublej/?utm_source=yxnews&utm_medium=desktop&utm_referrer=https%3A%2F%2Fyandex.ru%2Fnews%2Fsearch%3Ftext%3D (дата обращения 07.04.2021)
149. **Schobersberger, W.** Story behind meldonium—from pharmacology to performance enhancement: a narrative review [Text] / W. Schobersberger, T. Dünnwald, G. Gmeiner et al. // *Br J Sports Med.* – 2017. - № 51(1). – P. 22–25.
150. **Dambrova, M.** Pharmacological effects of meldonium: biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity [Text] / M. Dambrova,

- M. Makrecka-Kuka, R. Vilskersts et al. // *Pharmacol Res.* – 2016. – 113. – P.771–780.
151. **Liepinsh, E.** The unusual pharmacokinetics of meldonium: implications for doping. [Text] / E. Liepinsh, M. Dambrova // *Pharmacol Res.* – 2016. – P. 100 - 111.
152. **Zhang, J.** Nonlinear pharmacokinetic properties of mildronate capsules: a randomized, open-label, single- and multiple-dose study in healthy volunteers [Text] / J. Zhang, L. J. Cai, J. Yang et al. // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2013. - № 27(1). – P. 120 - 128.
153. **Peng, Y.** Determination of mildronate by LC–MS/MS and its application to a pharmacokinetic study in healthy Chinese volunteers [Text] / Y. Peng, J. Yang, Z. Wang et al. // *J Chromatogr B.* – 2010. - № 878(5–6). – P. 551. – 556.
154. **Zhao, Z.** Single- and multiple-dose pharmacokinetic, safety and tolerability study of mildronate injection in healthy Chinese subjects pharmacokinetic of mildronate injection [Text] / Z. Zhao, J. Chen, W. Peng et al. // *Drug Res.* – 2015. - № 66(5). – P. 251 - 256.
155. **Dambrova, M.** Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect [Text] / M. Dambrova, E. Liepinsh, I. Kalvinsh // *Trends Cardiovasc Med.* – 2002. - Aug; 12 (6). – P. 275–279.
156. **Liepinsh, E.** Carnitine and γ - butyrobetaine stimulate elimination of meldonium due to competition for octn2 - mediated transport [Text] / E. Liepinsh, E. Makarova, E. Sevostjanovs et al. // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* – 2017. - № 120(5). – P. 450-456.
157. **Lindquist, C.** A fatty acid analogue targeting mitochondria exerts a plasma triacylglycerol lowering effect in rats with impaired carnitine biosynthesis [Text] / C. Lindquist, B. Bjorndal, C. R. Rossmann et al. // *PLoS ONE.* – 2018. - № 13(3). – P. 1-16.
158. **Lopaschuk, G. D.** Beneficial effects of trimetazidine in ex vivo working ischemic hearts are due to a stimulation of glucose oxidation secondary to

- inhibition of longchain 3-ketoacyl coenzyme a thiolase [Text] / G. D. Lopaschuk, R. Barr, P. D. Thomas, J. R. Dyck // *Circ Res.* – 2005. - № 93. – P. 33–37.
159. **Даниленко, Л. М.** Метаболическая кардиопротекция: новые концепции в реализации кардиозащитных эффектов мельдония [Электронный ресурс] / Л. М. Даниленко, Г. Н. Клочкова, И. В. Кизилова, М. В. Корокин // *Результат исследования: фармакология и клиническая фармакология.* – 2016. - Том 2, №3. – С. 95-100. doi: 10.18413 / 2500-235X -2016-2-3-95-100 Режим доступа: URL: <http://rrpharmacology.ru/en/journal/article/841/> (дата обращения 09.04.2021)
160. **Hanaki, Y.** Effect of 3-(2,2,2, — trimelhyhydrazinium) propionate, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol — induced mitochondrial dysfunction [Text] / Y. Hanaki, S. Sugiyama, T. Ozawa // *Res. Commun. Chem. Phatol. Pharmacol.* – 1999. - № 64. – P. 157–160.
161. **Гордеев, И. Г.** Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации [Текст] / И. Г. Гордеев, Е. Е. Лучинкина, В. А. Люсов // *Российский кардиологический журнал.* – 2009. -№ 1 (75). – С. 31–37.
162. **Михин, В. П.** Противоишемическая и антиоксидантная активность мельдония у больных ИБС со стабильной стенокардией [Текст] / В. П. Михин, П. Ю. Тюриков // *Медицинский совет.* – 2016. - №13. – С. 56 – 60.
163. **Артюшкова, Е. В.** Исследование эндотелиопротективных эффектов препарата «Кардионат» на ADMA-подобной модели дефицита азота при специфической блокаде NO-синтазы [Текст] / Е. В. Артюшкова, М. В. Покровский, М. В. Корокин, В. В. Гуреев, К. Е. Бобраков // *International Journal on Immunorehabilitation* (Международный журнал по иммунореабилитации). – 2009. - № 11 (1). - С. 66–67.
164. **Ладыгин, А. Ю.** Эффективность применения Кардионата и Предуктала МВ для коррекции эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения. [Текст] / А. Ю. Ладыгин, В. П. Михин, А. В. Ушкалов и др. // *Тезисы докладов*

- Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с V Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XVII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии», Тюмень, 19–21 мая 2010 г.
165. **Мкртчян, В. Р.** Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда: учебное пособие. М.: МЗ России, 2003. 24 с.
166. **Стаценко, М. Е.** Возможности милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста [Текст] / М. Е. Стаценко, С. В. Недогода, С. В. Туркина и др. // Российский кардиологический журнал. – 2011. - № 4. - С. 91–95.
167. **Суслина, З. А.** Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната [Текст] / З. А. Суслина, М. Ю. Максимова, Б. А. Кистенев, Т. Н. Федорова // Фарматека. – 2005. - № 13. – С. 99–104.
168. **Дзерве, В.** Новые возможности в лечении пациентов с заболеваниями периферических артерий: результаты исследования MI&CI [Текст] / В. Дзерве // Ліки України. – 2010. - № 8 (144). - С. 99–101.
169. **Стаценко, М. Е.** Возможность применения миокардиального цитопротектора в комбинированной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом [Текст] / М. Е. Стаценко, Е. Д. Евтерева, С. В. Туркина и др. // Consilium Medicum (кардиология). – 2010. - № 12 (10). – С. 76–82.
170. **Сычёва, А. С.** Эффективность применения мельдония в комплексном лечении пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности [Текст] / А. С. Сычёва, С. В. Царегородцев, А. Л. Кебина, А. Л. Вёрткин // Лечащий врач. – 2019. - № 2. - С. 11-15.
171. **Недогода, С. В.** Мельдоний как наднозологический препарат [Текст] /С. В. Недогода // Consilium Medicum. - 2020 (22). - № 5. - 57-61. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200208

172. The story behind meldonium—from pharmacology to performance enhancement: a narrative review. // British Journal of Sports Medicine - 2017 - Jan;51(1) - P. 22-25. doi: 10.1136/bjsports-2016-096357
173. **Zhang, L.** Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis [Text] / L. Zhang, Y. Lu, H. Jiang, A. Sun, Y. Zou, J. Ge // J Am Coll Cardiol. – 2012. - Mar 6. Vol. 59 (10). - P. 913 – 922.
174. **Fragasso, G.** Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: Results from an international multicentre retrospective cohort study [Text] / G. Fragasso, G. Rosano, S. H. Baek et al. // Int J Cardiol. – 2013/ - Mar 10. Vol. 163 (3). - P. 320 - 325.
175. **Самородская, И. В.** Мельдоний: обзор результатов исследований [Электронный ресурс] / И.В. Самородская // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2013. - № 36. – С. 1818 Режим доступа: [URL:https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Melydoniy_obzor_rezulytatov_issledovaniy/](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Melydoniy_obzor_rezulytatov_issledovaniy/) (дата обращения 11.04.2021).
176. **Государственный Реестр ЛС и МИ КР** [Электронный ресурс] [URL:http://www.pharm.kg/](http://www.pharm.kg/) (дата обращения 05.04.2021).
177. **Вебер, В. Б.** Воздействие больших и малых доз адреналина на ремоделирование миокарда левого и правого желудочков сердца крыс линии Вистар в хроническом эксперименте [Текст] / В. Б. Вебер, М. П. Рубанова, П. М. Губская // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 1. - С. 258-264.
178. **Махмудова, Ж. А.** Моделирование катехоламинового некроза миокарда у кроликов в условиях высокогорья [Электронный ресурс] // Ж. А. Махмудова // Academy. - 2016. - №1 (4). - С. 1-7.
[URL:https://cyberleninka.ru/article/n/modelirovanie-ateholaminovogonekroza-miokarda-u-krolikov-v-usloviyah-vysokogorya](https://cyberleninka.ru/article/n/modelirovanie-ateholaminovogonekroza-miokarda-u-krolikov-v-usloviyah-vysokogorya).
179. **Маатов, Т. О.** Особенности течения экспериментального миокардита у крыс различного возраста под влиянием кардиотонических средств [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Т. О. Матов – Фрунзе, 1984. – 26 с.

180. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях ETS N 123 (Страсбург, 18 марта 1986 г.) [Электронный ресурс] URL: <https://base.garant.ru/4090914/>
181. **Королюк, М. А.** Метод определения активности каталазы [Текст] / М. А. Королюк, Л. Н. Иванова, И. Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
182. **Стальная, И. Д.** Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты [Текст] / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии под ред. В. Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. - С. 66-68.
183. **Гублер, Е. В.** Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов [Текст]: моногр. Е. В. Гублер // – Л.: Медицина Ленингр. отд-ние, 1978. – 296 с.
184. **Воронин Г. Л.** Программа анализа социологической информации IBM SPSS STATISTICS V21.0.0.0 [Текст]: учебно-методическое пособие / Г. Л. Воронин. – Н. Новгород: НИУ РАНХиГС, 2016. – 104 с.
185. **Анаев, Э. Х.** Лактат и легкие: от теории к практике [Текст] / Э. Х. Анаев // Пульмонология. – 2014 - № 6. – С. 108-114.
186. **Соловьева, И. В.** Лактат в оценке тяжести критических состояний [Текст] / И. В. Соловьева. – Пущино, 2018. – 34 с.
187. **Зенков, Н. К.** Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты [Текст] / Н. К. Зенков, Я. З. Панкин, Е. Б. Меньшикова. -М.: МАИК Наука/Интерприодика, 2001. - 343 с.
188. **Минушкина, Л. О.** Дисфункция эндотелия: связь с полиморфизмом гена рецептора (тип. 1) ангиотензина II у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / Л. О. Минушкина, Д. А. Затейщиков, О. Ю. Кудряшова и др. // Кардиология. 2000. - Т.40. - № 1. - С. 20-24.
189. **Тюриков П. Ю.** Влияние милдроната и предуктала в сочетании с комплексной антиангинальной терапией на уровень продуктов перекисного окисления липидов, состояние эндотелиальной дисфункции и физическую

- толерантность больных ИБС [Текст]: автореф. дисс.... канд. мед. наук: 03.01.04; 14.00.06 / П. Ю. Тюриков. - Курск, 2005. — 22 с.
190. **Меньщикова, Е. Б.** Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты [Текст] / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков и др. - М.: Фирма «Слово», 2006. – 556с.
191. Биохимия оксидативного стресса: учебно-методическое пособие [Текст] / М. С. Карбышев, Ш. П. Абдуллаев под общей редакцией проф. А. В. Шестопалова. – Москва, 2018. – 60 с.
192. **Рагино, Ю. И.** Атеросклероз и окислительные процессы. Новые способы оценки окислительной модификации белков [Текст] / Ю. И. Рагино, В. А. Баум, Я. В. Полонская и др. // Бюллетень СО РАМН. - 2006. - № 4 (122). – С. 67-74.
193. **Лапшина, Л. А.** Оксидативный стресс при острой сердечной недостаточности и роль антиоксиданта кверцетина в его коррекции [Текст] / Л. А. Лапшина, В. И. Золотайкина // Международный медицинский журнал – 2009. - № 3. – С. 49-51.
194. **Ковалева, О. Н.** Роль оксидативного стресса в кардиоваскулярной патологии (обзор литературы) [Текст] / О. Н. Ковалева, А. Н. Беловол, М. В. Заика // Журн. АМН України. - 2005. - № 11. - С. 660–670.
195. **Убашева, Ч. А.** Влияние высокогорья на процессы перекисного окисления липидов и гемокоагуляцию при катехоламиновом кардионекрозе [Текст]: дисс.... канд. мед. наук: 14.00.16 / Ч. А. Убашева. - Бишкек, 2006. - 130 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Изменения уровня показателей биомаркеров повреждения миокарда крыс в сравниваемых экспериментальных группах на 3-и сутки реадaptации

Таблица 1 - Уровень биомаркеров повреждения миокарда в сыворотке крови контрольных и опытных крыс до и после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо на 3-и сутки реадaptации к условиям низкогогорья

| Биомаркеры | Интakтные низкогогорье | 1 группа | 2 группа | 3 группа | 4 группа |
|------------|---------------------------|---------------|---------------|--------------|-------------|
| КФК-МВ | 194,7 ± 1,8 | 587,4 ± 23,0* | 720,2 ± 26,6* | 191,5 ± 1,2* | 712,4 ± 6,5 |
| ТрТ | 0,3 ± 0,06 | 1,9 ± 0,3* | 2,0 ± 0,3 | 0,3 ± 0,03* | 2,1 ± 0,1 |
| АсАТ | 241,6 ± 8,8 | 392,4 ± 22,1* | 788,9 ± 24,3* | 293 ± 3,3* | 556,4 ± 33* |
| БСЖК | 1,1 ± 0,02 | 6,4 ± 0,4* | 11,1 ± 1,0* | 0,9 ± 0,03* | 14,9 ± 0,5* |

*Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.*

Как видно из таблицы 1, на 3-и сутки реадaptации к условиям низкогогорья динамика изменения уровня биомаркеров в сыворотке крови имела такую же направленность, как и на 3 сутки пребывания животных в условиях высокогорья. Так, уровень КФК-МВ в сыворотке крови по сравнению с интактными животными в низкогогорье повысился в 3 раза с $194,7 \pm 1,8$ до $587,4 \pm 23,0$ ед./л, при $p < 0,001$. Провоцирование катехоламинового некроза миокарда на 3-и сутки реадaptации к низкогогорью привело к достоверному повышению уровня КФК-МВ с $587,4 \pm 23,0$ до $720,2 \pm 26,6$ ед./л, при $p < 0,001$. У животных 3-й группы, получивших терапию милдронатом, количество маркера снизилось с $720,2 \pm 26,6$ до $191,5 \pm 1,2$ ед. /л и сравнялось с показателями интактных животных в низкогогорье. У животных, в течение 10 дней получивших

плацебо, уровень КФК- МВ практически не изменился, снижение показателя с $720,2 \pm 26,6$ до $712,4 \pm 6,5$ ед. /л не было статистически значимым ($p < 0,7$).

На 3-и сутки реадaptации было выявлено, что количество АсАТ в крови животных по сравнению с показателями интактных крыс в низкогорье повысилось с $241,6 \pm 8,8$ до $392,4 \pm 22,1$ ед/л, при $p < 0,001$. Уровень АсАТ в сыворотке крови у животных с моделированным некрозом миокарда повысился с $392,4 \pm 22,1$ до $788,9 \pm 24,3$ ед/л (при $p < 0,001$). После десятидневного введения милдроната животным 3-й группы отмечалось достоверное снижение уровня АсАТ с $788,9 \pm 24,3$ до $293 \pm 3,3$ ед/л, при $p < 0,001$. А у животных 4-ой группы, в течение 10 дней получавших плацебо, уровень данного маркера снизился с $788,9 \pm 24,3$ до $556,4 \pm 33$ ед/л, ($p < 0,001$), хотя и оставался более чем в 2 раза выше, чем у интактных животных в низкогорье (рис. 1).

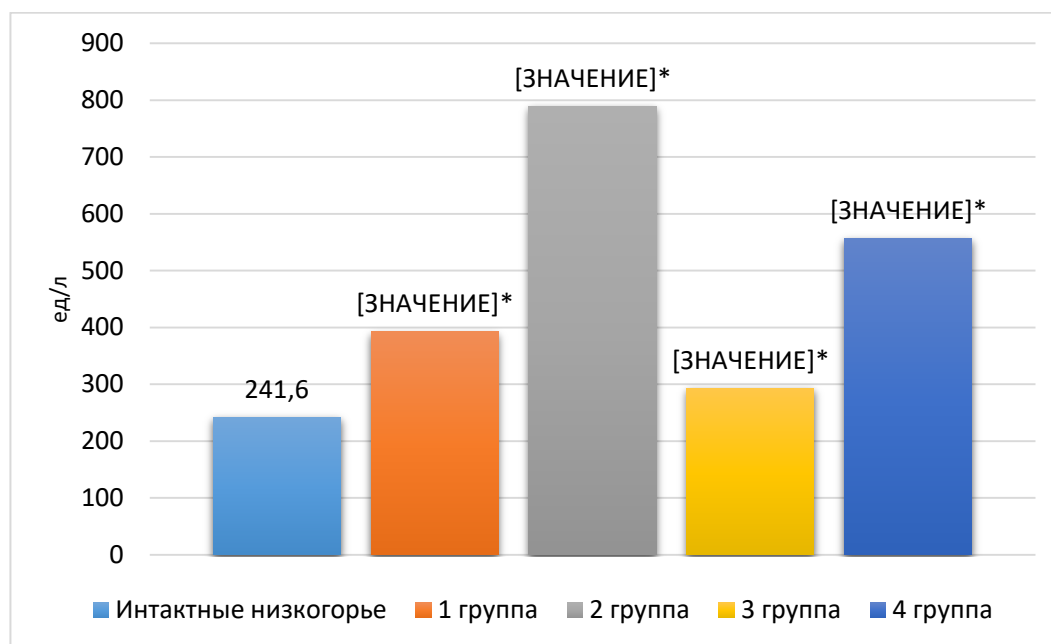


Рисунок 1. Уровень АсАТ в сыворотке крови контрольных и опытных крыс до и после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо на 3-и сутки реадaptации к условиям низкогорья.

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении 1 группы с интактной группой низкогорья; 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы со 2 группой.

Уровень ТрТ в крови животных на 3-и сутки реадaptации по сравнению с интактными животными в низкогорье увеличился с $0,3 \pm 0,06$ до $1,9 \pm 0,3$ нг/мл, при $p < 0,001$. Определение тропонина Т в сыворотке крови крыс после введения адреналина гидрохлорида на 3-й день реадaptации показало, что количество тропонина Т увеличилось с $1,9 \pm 0,3$ до $2,0 \pm 0,3$ нг/мл, хотя и недостоверно ($p < 0,7$). У животных, получавших милдронат, по сравнению с группой с моделированным некрозом миокарда, отмечалось достоверное снижение уровня ТрТ с $2,0 \pm 0,3$ до $0,3 \pm 0,03$ нг/мл, при $p < 0,001$. Уровень ТрТ в сыворотке крови животных, получавших плацебо, не отличался от показателей животных 2-ой группы ($p < 0,8$).

БСЖК на 3-и сутки реадaptации по сравнению с показателями интактных крыс в низкогорье достоверно увеличился с $1,1 \pm 0,02$ до $6,4 \pm 0,4$ нг/мл, при $p < 0,001$. После введения адреналина гидрохлорида уровень данного маркера повысился с $6,4 \pm 0,4$ до $11,1 \pm 1,0$ нг/мл, при $p < 0,001$. Лечение милдронатом привело к снижению БСЖК с $11,1 \pm 1,0$ до $0,9 \pm 0,03$ нг/мл, при $p < 0,001$. Обследование крыс, получавших плацебо, показало что уровень БСЖК продолжал увеличиваться и достиг $14,9 \pm 0,5$ нг/мл ($p < 0,003$ по сравнению с животными 2-ой группы).