

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН УЛУТТУК ИЛИМДЕР АКАДЕМИЯСЫ  
БИОТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТУ**

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН УЛУТТУК ИЛИМДЕР АКАДЕМИЯСЫ  
БИЙИК ТОО ФИЗИОЛОГИЯСЫ жана МЕДИЦИНА ИНСТИТУТУ**

Д 03.20.607 диссертациялык кеңеши

Кол жазма укугунда  
УДК 612.084+616.127

**ТААЛАЙБЕКОВА МЭЭРИМ ТААЛАЙБЕКОВНА**

**КАТЕХОЛАМИН КАРДИОНЕКРОЗУ БАР ЖАНЫБАРЛАРДЫН  
МИОКАРДЫНЫН МЕТАБОЛИЗМИНЕ БИЙИК ТООЛУУ ШАРТТАРДАН  
ЖАПЫЗ ТООЛОРГО КАЙРАДАН КӨНҮҮ УЧУРУНДАГЫ  
МИЛДРОНАТТЫН ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ**

03.01.04 – биохимия

Биология илимдеринин кандидаты  
окумуштуулук даражасын изденип алуу  
үчүн жазылган диссертациянын  
**авторефераты**

**БИШКЕК – 2022**

Иш И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын А. Дж. Джумалиев атындагы жалпы жана биоорганикалык химия курсу менен биохимия кафедрасында жана тармактар аралык окуу-илимий биомедициналык изилдөө борборунда аткарылган.

**Илимий жетекчиси:** Махмудова Жылдыз Акматовна  
биология илимдеринин доктору, доцент,  
И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик  
медициналык академиясынын А. Дж. Джумалиев  
атындагы жалпы жана биоорганикалык химия курсу  
менен биохимия кафедрасынын башчысы

**Расмий оппоненттер:** Мурзахметова Майра Кабдрашевна  
биология илимдеринин доктору, профессор  
Аль-Фараби атындагы Казак улуттук  
университетинин биофизика жана биомедицина  
кафедрасынын профессору

Ахматова Айгуль Токтосуновна  
биология илимдеринин кандидаты, доцент,  
Ж. Баласагын атындагы Кыргыз улуттук  
университетинин зоология, адамдын жана  
жаныбарлардын физиологиясы кафедрасынын  
доценти

**Жетектөөчү мекеме:** Тажикстан Республикасынын Улуттук илимдер  
академиясынын ботаника, физиология жана  
өсүмдүктөрдүн генетикасы институту, фотосинтездин  
биохимиясы лабораториясы (734017, Душанбе ш.,  
Каримова көч., 27).

Диссертацияны коргоо 2022-жылдын 29-апрелинде саат 14:00 биология илимдеринин докторлук (кандидаттык) окумуштуулук даражасын коргоо боюнча Кыргыз Республикасынын Улуттук илимдер академиясынын Биотехнология институту жана Бийик тоо физиологиясы жана медицина институтуна караштуу Д 03.20.607 диссертациялык кеңештин отурумунда өткөрүлөт, дарегі: 720071, Бишкек ш., Чүй проспектиси, 265а. Диссертацияны онлайн коргоодогу видеоконференциянын жеткиликтүү сылжасы <https://vc.vak.kg/b/032-yxz-w9w-pbe>.

Диссертация менен Кыргыз Республикасынын Улуттук илимдер академиясынын Биотехнология институтунун (720071, Бишкек ш., Чүй проспектиси, 265а), Бийик тоо физиологиясы жана медицина институтунун (720048, Бишкек ш., Анкара көч., 1/5) китепканаларынан жана vak.kg сайтынан таанышууга болот.

Автореферат 2022-жылдын 29-мартында таркатылды.

Диссертациялык кеңештин окумуштуу катчысы  
биология илимдеринин доктору, профессор

Б. М. Худайбергенова

## ИШТИН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

**Диссертациянын темасынын актуалдуулугу.** Жүрөк оорулары дүйнө жүзү боюнча өлүмдүн негизги себеби болуп, андан каза болгон адамдардын саны улам көбөйүүдө. Ошентип, Бүткүл дүйнөлүк саламаттык сактоо уюмунун маалыматы боюнча, 2019-жылы жүрөк-кан тамыр ооруларынан 2000-жылга караганда 2 миллионго көп адам каза болгон жана дүйнөдөгү бардык өлүмдөрдүн 16 пайызын жүрөк-кан тамыр оорулары түзөт. Бул Европа аймагында акыркы 20 жыл ичинде жүрөк оорусунан каза болгондордун саны 15 пайызга азайгандыгын белгилейт [<https://news.un.org/ru/story/2020/12/1392082>].

Кыргыз Республикасынын Улуттук статистика комитетинин маалыматы боюнча 2020-жылдын январь-май айларында каза болгондордун жалпы санында кан айлануу системасынын оорусуна кабылган учурлардын жарымынан көбү туура келген (54 пайыз) [<http://www.stat.kg/ru/news/analiz-po-zabolevaniyam-i-smertnosti-naseleniya-za-2017-2019-gody-i-i-polugodie2020-goda/>].

Жаңы региондорду, анын ичинде бийик тоолорду активдүү өздөштүрүүгө жана өндүрүштүк иштерге байланыштуу бийик тоолуу райондорго көчүп барган адамдардын саны дайыма көбөйүп турат. Бийик тоолуу шарттарда бийиктик (гипоксиялык) өзгөрүүлөргө байланыштуу адамдын тынбай кыймылдашы дененин функционалдык тутумдарынын чыңалуусуна алып келет. Жүрөк аткарган функциянын көлөмү менен миокардды кычкылтек менен камсыздоонун ортосундагы дал келбестиктин натыйжасында миокарддын ишемиялык жабыркашынын пайда болуу коркунучу кескин жогорулайт.

Демек, миокард инфарктына каршы дары-дармек терапиясынын жолдорун жана ыкмаларын эле гана эмес, жүрөк булчуңдарынын функционалдык активдүүлүгүн калыбына келтирүүгө жана миокарддагы зат алмашуу процесстерин клеткалык деңгээлде жакшыртууга өбөлгө түзгөн дары-дармектерди дагы изилдөө керек.

Гипоксияга көнүү көйгөйлөрүнө арналган иштердин олуттуу санына карабастан, адабиятта тоодо болгондон кийин түздүктөгү (жапыз тоолуу) шарттарга кайтарылган организмдин жүрөк-кан тамыр системасынын патологиясынын өтүшүнүн өзгөчөлүктөрү аз изилденген [Е. В. Вербицкий ж.б. авторл., 2012; Г. С. Садыкова, 2017].

Ошол эле учурда тоо шарттарындагы көптөгөн дары-дармектердин натыйжалуулугу түздүктүн шартында организмге тийгизген таасиринен кыйла айырмаланышы мүмкүн экендигин эске алуу керек [Б. М. Мамытова, 2018; Ж. К. Муратов, 2008].

Бизге жеткиликтүү адабияттарда биз жапыз тоолорго кайрадан көнүү учурунда жүрөк-кан тамыр системасынын патологиясынын өтүшүнүн

өзгөчөлүктөрүн изилдеген жеке эмгектерди таптык [Г. А. Захаров ж.б. авторл., 2010; А. Г. Зарифьян ж.б. авторл., 2014].

Жогоруда айтылгандай, бийик тоолордон жапыз тоолуу шарттарга кайра адаптациялануу учурунда жүрөк-кан тамыр системасынын жүрүшүнүн өзгөчөлүктөрүн изилдөө жана алардын фармакотерапиясы жана фармакопрофилактикасы Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо тармагында олуттуу теориялык жана практикалык кызыгууну жаратат. Бийик тоолуу шарттарда жүрөк-кан тамыр системасы биринчи кезекте жетишсиздиктен жапа чеккендиктен, милдронаттын миокарддын метаболизмине тийгизген таасирин бийик тоолуу шарттардан жапыз тоолорго кайра адаптацияланууну изилдөө максатка ылайыктуу.

**Диссертациянын темасынын приоритеттүү илимий багыттар, илимий программалар (долбоорлор), билим берүү жана илимий мекемелер тарабынан жүргүзүлүүчү негизги илимий-изилдөө иштери менен болгон байланышы.** Диссертациялык иш демилгелүү болуп саналат.

**Изилдөөнүн максаты.** Ар кандай мөөнөттөрдө бийик тоолуу шартындан жапыз тоолорго кайра адаптациялануу учурунда катехоламиндик некрозу бар келемиштерге милдронатты колдонуудагы морфологиялык өзгөрүүлөрүнүн көрүнүшүн жана метаболизмдин биохимиялык көрсөткүчтөрүн изилдөө.

**Изилдөөнүн милдеттери:**

1. Бийик тоолуу шарттардан жапыз тоолорго кайра адаптациялануунун ар кандай мөөнөттөрдө милдронатты колдонуу фонунда миокарддын жабыркашынын кардиоспецификалык маркерлери - аспартатамнотрансферазанын, креатинфосфокиназанын, Т тропониндин протеининдин, май кислоталарын байланыштыруучу белоктордун миокард некрозун моделдөөгө чейинки жана андан кийинки май кислоталарын бириктирүүчү белоктун деңгээлин изилдөө.

2. Тоолордо жүрүп, жапыз тоолорго кайткандан кийинки ар кандай мезгилдерде милдронатты колдонуу фонундагы миокард некрозунун моделдөөсүнө чейинки жана кийинки жаныбарлардын канындагы липопротеиддердин, холестеролдун, лактаттын фракцияларын жана  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  иондорунун курамын аныктоо.

3. Бийик тоолуу шарттардын ар кандай мөөнөттөрүндө жана жапыз тоолорго кайра адаптацияланууда милдронатты колдонуу фонундагы ар кандай мезгилдерде миокард некрозунун моделдөөсүнө чейинки жана кийинки жаныбарлардын канындагы (малон диальдегиди, каталаза) липиддердин кычкылдануусунун продуктуларын аныктоо.

4. Бийик тоолуу шарттардын ар кандай мөөнөттөрүндө жана жапыз тоолорго кайра адаптацияланууда милдронатты колдонуу фонундагы ар кандай мезгилдерде миокард некрозунун моделдөөсүнө чейинки жана кийинки жаныбарлардын миокардынын морфологиялык өзгөрүүсүн изилдөө.

**Иштин илимий жаңылыгы.** Орто жана бийик тоолуу шарттардан жапыз тоолорго кайра адаптацияланууда келемиштердин эксперименталдык миокард некрозундагы жүрөк булчуңдарынын метаболизминин абалы жөнүндө жаңы маалыматтар алынды.

Бийик тоолуу шарттардын ар кандай мөөнөттөрүндө жана жапыз тоолорго кайра адаптациялануу учурундагы милдронаттын келемиштердин эксперименталдык катехоламиндик некрозундагы миокарддын морфологиялык түзүлүшүнө жана метаболизмдин биохимиялык көрсөткүчтөрүнө (липиддик, углеводдук жана электролиттик алмашуулар) тийгизген он таасирлери аныкталды.

**Алынган натыйжалардын практикалык маанилүүлүгү.** Жүргүзүлгөн эксперименталдык изилдөөлөрдүн натыйжалары милдронаттын фармакодинамикасы боюнча илимий маалыматтарды толуктайт жана кеңейтет. Бул иштин теориялык жоболору моделдик патологиянын өтүшүнүн өзгөчөлүктөрүн, жүрөктүн ишемиялык ооруусун, ошондой эле адамдын жана жаныбарлардын миокард инфаркты менен бийик тоолуу шарттарда жана аларды жапыз тоолорго жылдыргандан кийин (кайра адаптациялануу) дарылоо үчүн милдронатты колдонуу мүмкүнчүлүгүн негиздейт.

Тоолордогу жана жапыз тоолорго кайра адаптацияланууда эксперименталдык кардионекроздо милдронаттын натыйжалуулугун баалоо боюнча алынган маалыматтар клиникалык бийик тоолуу медицинада жүрөктүн патологиясын дарылоонун дары-дармек ыкмаларын ондоо үчүн негиз болуп бере алат.

Алынган илимий маалыматтар И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясында жалпы жана клиникалык биохимия (ординатура), гематология жана профпатология курсу менен госпиталдык терапия кафедраларында маалыматтык материал катары киргизилген жана окутулууда.

#### **Диссертациянын коргоого коюлуучу негизги жоболору:**

1. Миокарддын катехоламин некрозуна мүнөздүү болгон келемиштердеги миокарддын биохимиялык жана морфофункционалдык өзгөрүүлөрү миокарддын некрозун эксперименталдык моделдөө менен адреналинди киргизүү жана бийик тоолуу стресстик шарттардын таасири менен айкалышы мүмкүн.

2. Аспартатамнотрансферазанын, креатинфосфокиназанын, Т тропониндин жана май кислоталарын байланыштыруучу белоктордун бийик тоолуу шарттардан жапыз тоолуу шарттарга кайра адаптациялануунун ар кандай мөөнөттөрүндө келемиштердин некрозун моделдөө учурундагы миокарддын жабыркашын ишенимдүү чагылдырган маркер болуп саналат.

3. Бийик тоолуу шарттарга адаптациялангандай жапыз тоолуу шарттарга кайра адаптацияланууда - милдронат (мельдоний) миокарддын экзо- жана эндогендик адреналиндин зыян келтирүүчү таасирине туруктуулугун жогорулатат, зат алмашуунун липиддик жана электролиттик

түрлөрүн нормалдаштырат, жүрөк булчуң некрозунун өрчүшүнө жол бербейт.

4. Милдронат - адаптация жана кайра адаптациялануунун ар кандай мезгилинде катехоламиндик кардионекроздуу жаныбарлардын канындагы лактаттын концентрациясын төмөндөтүү менен углеводдук алмашууга жагымдуу таасирин тийгизет да ткандык гипоксиянын деңгээлинин төмөндөшүн көрсөтөт.

**Изденүүчүнүн жеке салымы.** Диссертациялык иштин бардык этаптары автор тарабынан аткарылган: изилдөөлөр жүргүзүлгөн иштин темасы боюнча илимий адабияттардын маалыматтарын талдоо жана жалпылоо, изилдөө иштерин пландаштыруу, иш жүзүндөгү материалдардын жыйындысы, эксперименталдык изилдөөлөрдү жүргүзүү, морфологиялык изилдөө үчүн биоматериалды даярдоо, статистикалык иштетүү, жеке изилдөөлөрдүн маалыматтарын жалпылоо жана чечмелөө, ошондой эле макалаларды, докладдарды жана диссертациялык иштин акыркы түзүмүн даярдоо.

**Диссертациянын натыйжаларын апробациялоо.** Жүргүзүлгөн изилдөөнүн негизги жыйынтыктары боюнча: И. К. Ахунбаева атындагы Кыргызской мамлекеттик медициналык академиясы жана Н. Н. Бурденко атындагы Воронеж мамлекеттик медициналык университетинин Федералдык мамлекеттик бюджеттик жогорку билим берүү окуу жайынын «Натыйжалуу жана коопсуз фармакотерапиянын биохимиялык негиздери» аттуу Эл аралык илимий-практикалык онлайн конференциясында (Бишкек, 2019); Табигый илимдер жана медицина боюнча Түрк дүйнөсүнүн I Эл аралык конгрессинде (Ош, 2019); И. К. Ахунбаева атындагы Кыргызской мамлекеттик медициналык академиясынын 80 жылдыгына арналган конференциясында (Бишкек, 2019); «Заманбап дүйнөдөгү илим жана билим: XXI кылымдын чакырыктары» IX Эл аралык илимий-практикалык конференциясында (Нур-Султан, 2021); «Илим күндөрү – 2021 COVID-19: Алдын алуу, диагностикалоо жана дарылоо» Эл аралык илимий форумда (Бишкек, 2021); «Заманбап морфологиянын актуалдуу көйгөйлөрү» Эл аралык катышуусу менен илимий-практикалык конференциясында (Бухара, 2021); «Өнүгүүнүн жаңы импульстары: илимий изилдөө маселелери» XIX Эл аралык илимий-практикалык конференциясында (Саратов, 2021); Казакстан Республикасынын Көз карандысыздыгынын 30 жылдыгына арналган студенттер жана жаш окумуштуулар үчүн «Тажрыйбадан долбоорго» арналган Эл аралык онлайн конференциясында (Алматы, 2021). баяндалып талкууланды.

**Диссертациянын натыйжаларынын жарыяланышы.** Диссертациянын негизги жоболору Кыргыз Республикасынын Президентине караштуу Улуттук аттестациялык комиссиясы тарабынан сунушталган рецензияланган илимий мезгилдүү басылмаларда 10 илимий макалада чагылдырылган.

**Диссертациянын түзүлүшү жана көлөмү.** Диссертациялык иш киришүүдөн, адабий серептен, изилдөө материалдары жана методдорунан, баптардан, жеке изилдөөлөрүнүн натыйжаларынан, корутундулардан, практикалык сунуштардан, 195 библиографиялык булактарды камтыган колдонулган адабияттардын тизмесинен турат, алардын ичинен 128 мекен жана жакынкы чет өлкөлөрдөн, ал эми 67 булак алыскы чет өлкөлөрдөн.

## **ДИССЕРТАЦИЯНЫН НЕГИЗГИ МАЗМУНУ**

**Диссертациянын киришүү** бөлүгүндө жүргүзүлгөн изилдөөнүн темасынын актуалдуулугу, аны жүргүзүү зарылдыгына негиздеме, анын максаты, милдеттери, илимий жаңычылдыгы, иштин практикалык маанилүүлүгү жана диссертациянын коргоого киргизилүүчү негизги жоболору берилген.

**1-бап. Адабий сереп.** Бийик тоолордон кийинки кайра адаптациялануу процессинде жүрөк-кан тамыр системасынын ооруларынын мүнөздөмөсү жөнүндө, мекен жана чет өлкөлүк адабияттардын маалыматтарынан кыскача талдоо көрсөтүлгөн.

**2-бап. Изилдөөнүн материалдары жана методдору.** Илимий иш бийик тоолуу Төө-Ашуунун илимий базасында (деңиз деңгээлинен 3200 метр бийиктикте) жана И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын Тармактар аралык биомедициналык изилдөө окуу-илимий борборунда аткарылган.

### **2.1. Изилдөө предмети, объектилери жана дизайны.**

*Изилдөөнүн предмети:* дары-дармек терапиясынын схемаларында препаратты колдонуунун ылайыктуулугун негиздөө максатында бийик тоолорго кайра адаптациялануунун жана ушул процесстин ар кандай мезгилдеринде милдронат менен дарылоонун фонунда миокарддын катехоламин некрозунун жүрүшүн изилдөө.

*Изилдөөнүн объектиси:* 3-4 айлык салмагы 200-300 г болгон ак тукумсуз лабораториялык эркек келемиштер.

*Изилдөөлөрдү уюштуруу.* Эксперименттер 3 жана 30-күндөрү жаныбарлардын жапыз тоолуу шарттарга кайра адаптациялануусунун 3, 7-жана 30-күндөрү Бишкек шаарынын жапыз тоолуу (деңиз деңгээлинен 760 м бийиктикте) жана бийик тоолуу шарттарында (Төө-Ашуунун илимий базасында деңиз деңгээлинен 3200 м бийиктикте) жүргүзүлдү.

Жүргүзүлгөн изилдөө программасы 4 этаптан турган. Коюлган максатка жетүү үчүн иштин ар бир этабында коюлган тапшырмага көз каранды болгон изилдөөлөр жүргүзүлдү.

**2.2. Изилдөөнүн эксперименталдык бөлүгүнүн материалдары жана ыкмалары.** Коюлган тапшырмаларды чечүү жана алынган маалыматтарды объективдүү баалоо үчүн илимий изилдөөлөрдүн заманбап: биохимиялык,

фармакологиялык, морфологиялык жана статистикалык ыкмалар колдонулган.

Эксперименталдык жаныбарлар - 236 ак тукумсуз эркек келемиштер И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын тармактар аралык биомедициналык изилдөө окуу-илимий борборунда виварийдин стандарттуу шарттарында багылган.

Эксперименталдык жаныбарлардагы катехоламин некроздуру төмөнкү тоолуу шарттарда дене салмагынын 0,025 мг/кг дозасында жана дене салмагынын 0,015 мг/кг дозасында 0,1 эпинефрин гидрохлоридинин эритмесин менен козголду.

Мельдоний адреналин сайгандан 2 сааттан кийин күнүнө 1 жолу дене салмагына 50 мг/кг 10 күн бою куюлган.

Изилдөөлөрдү жүргүзүүдө мельдоний Латвиянын "Гриндекс" компаниясы чыгарган "Милдронат" соода аталышы капсула түрүндө колдонулган. "Милдронат" капсулаларынын курамы-ар бири үчүн эсептелген дозадагы порошок массасы суу менен аралаштырылып, келемиштерге металл атравматикалык зонддун жардамы менен киргизилген.

Миокарддын катехоламин некрозу менен контролдук топтогу келемиштерге плацебо берилген. Плацебо катары картошка крахмалы – 60%; кремний диоксиди - 25%; кальций стеараты – 15% камтыган порошок колдонулган; ал суу менен аралаштырылып, эпинефрин киргизилгенден 2 сааттан кийин 10 күн бою эквиваленттүү көлөмдө металл атравматикалык зонд менен киргизилген.

Бардык эксперименталдык жаныбарлар милдронат киргизилгенден кийин 4 сааттан кийин азыктанып, суу ичүүгө чектөө коюлган эмес.

Эксперименттик жаныбарлардан кан алуу эксперимент үчүн же башка илимий максаттарда колдонулган омурткалуу жаныбарларды коргоо жөнүндө Европа конвенциясынын эксперименталдык жаныбарларын пайдалануу менен иш жүргүзүү эрежелеринин 4-тиркемесинин сунуштарына ылайык жүргүзүлгөн. Жаныбарлар термостатта (зат алмашуу көбөйүп, кан суюлуу үчүн) 2-5 мүнөт 40-42 С температурасында кармалган. Андан кийин жаныбарды пинцеттин жардамы менен теринин бүктөлүшүн кармап, башын стерилденген кайчы менен кесип алынган. Кан воронканын жардамы менен төмөнкү түрлөрдүн лабораториялык түтүктөрүнө чогултулган:

1. Кызыл капкактар менен (толтургуч жок) – кандын электролиттик жана липиддик курамын аныктоо үчүн;

2. Күлгүн капкактар менен (ЭДТА К2 жана К3 менен) - лактатты жана продуктыларды аныктоо үчүн; кан алгандан кийин дароо канды жана антикоагулянтты жакшы аралаштыруу үчүн пробирка 5-7 жолу кылдаттык менен бурулган;

3. Сары капкактары менен (тромб түзүүчү активатору - гель - олефинолигомер менен вакуумдуу пробиркалар) – аспартатамнотрансферазаны, креатинфосфокиназаны, Г тропонини,



протеинин, май кислоталарын бириктирүүчү белокту аныктоо үчүн. Пробиркалар кан алынгандан кийин 2 сааттан кечиктирбестен центрифугаланган. Бул түтүктөрдү колдонуу тромбду так бөлүп алуу менен сыворотканын көлөмүн стандарттуу түтүктөргө караганда көбүрөөк алууга мүмкүндүк берет.

#### **Биохимиялык изилдөө методдору.**

**Кардиоспецификалык ферменттерди аныктоо ыкмалары.**  
*Креатинфосфокиназа-MB фракциясынын* жаныбардын канынын сарысуусундагы саны эпинефрин киргизилгенге чейин жана курсак ичине эпинефрин киргизилгенден баштап 12 сааттан кийин биохимиялык CobasIntegra 400 plus анализатордо аныкталган.

*АСАТты* жаныбардын канынын сарысуусундагы концентрациясын сандык аныктоосу «RESPONS 920» стол үстүндөгү биохимиялык авто-анализаторунда жүргүзүлдү.

*T тропонин* жаныбардын канынын сары суусундагы концентрациясын сандык аныктоо Mindray BS-360E биохимиялык анализатордо жүргүзүлгөн.

*Кан сары суусундагы май кислоталарын бириктирүүчү белоктун* деңгээлин сандык аныктоосу Mindray BS-360E биохимиялык анализатордо жүргүзүлгөн.

**Жаныбарлардын канындагы электролиттик курамы, липиддик спектрди, лактаттын жана липиддик кычкылдануу продуктуларын деңгээлин изилдөө ыкмалары.** Миокарддын катехоламиндик жабыркашын симуляциялоодон мурун жана андан кийин, ошондой эле эксперименталдык жаныбарларга милдронатты киргизгенден кийин, кандын электролиттик курамынын төмөнкү көрсөткүчтөрү изилденген: калий, кальций, натрий жана магний иондорунун деңгээлин аныкташ үчүн стол үстүндөгү биохимиялык «RESPONS 920» авто-анализатору колдонулган.

Изилденип жаткан жаныбарлардагы кан плазмасынын липиддик спектринин абалы төмөнкү көрсөткүчтөр боюнча изилденген: жогорку тыгыздыктагы липопротеиддер, аз тыгыздыктагы липопротеиддер, триглицериддер, холестерин деңгээлин аныкташ үчүн стол үстүндөгү биохимиялык «RESPONS 920» авто-анализатору колдонулган.

Лактаттын концентрациясын сандык аныктоо ферментативдик колориметриялык ыкма менен (ЛАКТАТ-ВИТАЛ) "Витал өнүгүү Корпорейшн" АК (Россия) жүргүзүлгөн.

Продукциянын деңгээли жынысы: каталаза - М. А. Королюк ыкмасы менен, жана малон диалдегиди – И. Д. Стальная жана Т. Г. Гаришвили ыкмасы менен аныкталган.

**Миокарддын морфологиялык изилдөө ыкмасы.** Гистологиялык изилдөө үчүн, изилденген бардык топтордогу келемиштерден сол жана оң карынчалардын миокардынын үлгүлөрү алынган. Жаныбарлардын жүрөк бөлүп чыгарып, көндөйдүн узундугу боюнча кесип, 0,9% натрий хлоридинин муздак эритмесинде тез арада жуудук. Миокарддын кесиндилери 10%

формалин эритмесинде фосфат буферинде рН=7,4 0,2 М 5 күн фиксацияланды, андан кийин сууну агызуу менен жууп, концентрациясы улам жогорулаган спирттерге салынып, спиртен алгандан кийин парафин куюлган. Гистологиялык кесиндилердин калыңдыгы 5-7 мкм, Эрлихтин гематоксилин жана эозин боегу менен боелду.

Гистологиялык препараттарды изилдөө Leica DM LS светооптикалык микроскоптун жардамы менен жүргүзүлдү (Германия) да. Микрофотографиялоо 200 жана 400 чонойтуу менен Leica DC320 (Германия) санарип фотокамерасынын жардамы менен жүргүзүлдү.

*Статистикалык ыкмалар.* Алынган маалыматтардын 20% (жапыз тоолуу шарттардагы интакттык топтор; бийик тоолуу шарттардагы интакттык топтор) компьютердин жардамы менен Excel программасында иштелип чыккан.

Алынган маалыматтардын 80% (моделделген миокард некроздуу эксперименталдык жаныбарлардын топтору жана милдронат колдонулган бийик тоолуу шарттарда жана кайра адаптациялануудагы топтор) SPSS16.0 программасы менен иштетилген. Орточо (M), орточо чоңдуктагы ката (m) эсептелген. Орточо чоңдуктардын айырмасы статистикалык мааниге ээ деп эсептелген Студент критерийи жана Р ыктымалдуулугу боюнча бааланган  $p < 0,05$ .

**3-бап. Кайра адаптациялануу процессинде жана милдронатты колдонуу фонунда жапыз жана бийик тоолуу шарттарда миокарддын некрозу менен келемиштердин жүрөк булчундарынын структуралык-функционалдык абалын баалоо.**

**3.1. Бийик тоолуу шарттарга адаптациялануу жана кайра адаптациялануу процессинде келемиштердин эксперименталдык катехоламин миокард некрозунун модели.** Иштин биринчи этабында бардык эксперименталдык жаныбарлар изилдөө максаттарына ылайык топторго бөлүштүрүлдү.

Жапыз тоолуу шарттарда эксперименталдык жаныбарлардагы миокарддын катехоламин некрозунун жүрүшүн изилдөө.

Экспериментте 40 ак эркек лабораториялык келемиштер колдонулган, алардын дене салмагы 200-300 г (ар бири 10 келемиштен 4 топ). Жапыз тоолуу шарттарда катехоламин кардионекрозу дене салмагынын 0,025 мг/кг дозасында адреналин гидрохлоридин ичтин ичине бир жолу киргизүү менен башталган.

1-топ - бүтүн келемиштер;

2-топ - адреналин гидрохлоридин 0,025 мг/кг дене салмагына сайган келемиштер;

3 - топ-адреналин гидрохлоридин 10 күн сайгандан кийин күнүнө 1 жолудан 50 мг/кг дене салмагына милдронат берилген келемиштер;

4 - топ-адреналин сайгандан 2 сааттан кийин күнүнө 50 мг/кг дене салмагына 1 жолудан 10 күн плацебо берилген келемиштер.

*Эксперименттик жаныбарлардагы катехоламин миокард некрозунун 3 жана 30-күн бою бийик тоолуу шарттарда болушун изилдөө (Төө-Ашуу ашуусу, деңиз деңгээлинен 3200 м бийиктикте).*

Бийик тоолуу гипоксияда эксперименталдык кардионекроз оор учурга ээ болуп, көптөгөн жаныбарлардын өлүмүнө алып келээрин эске алуу менен, бийик тоолуу шарттарда келемиштердеги миокарддын катехоламин бузулуу моделин көбөйтүү үчүн биз эпинефрин гидрохлоридинин 0,015 мг/кг аз дозасын колдондук.

Бийик тоолуу шарттарда салмагы 200-300 гр болгон 40 ак лабораториялык келемиштерге үчүнчү күнү (Төө-Ашуу ашуусу, деңиз деңгээлинен 3200 м бийиктикте) эксперименттер жүргүзүлгөн, б.а. препараттар жаныбарлардын курсак көңдөйүнө бир жолудан гана куюлган.

Бул тажрыйба сериясында жаныбарлар 4 топко бөлүнгөн:

1-топ - бийик тоолуу шарттардагы интакттык келемиштердин 3-күнү;

2-топ - 0,015 мг / кг дене салмагына адреналин гидрохлориди берилген эксперименталдык кардионекрозу бар келемиштер;

3-топ - адреналин гидрохлоридин сайгандан 2 сааттан кийин 50 мг/кг дене салмагына күнүнө 1 жолудан 10 күн плацебо берилген келемиштер;

4-топ-адреналин сайгандан 2 сааттан кийин күнүнө 50 мг/кг дене салмагына 1 жолудан 10 күн плацебо берилген келемиштер.

Бийик тоолуу шарттарда эпинефрин гидрохлоридин 0,015 мг/кг дозада сайгандан кийин, келемиштер кыймылсыз, чарчаңкы болуп, жаныбарлар суу жана тамак-аштан баш тартып, каптал же "жатып калуу" абалында болушту.

Кайра адаптациялануу процессинде эксперименталдык жаныбарлардагы миокарддын катехоламин некрозунун жүрүшүн 3, 7 жана 30-күндөрү изилдөө.

Катехоламин кардионекрозу жаныбарларды жапыз тоолуу шарттарга ылайыкташтырганда, дене салмагынын 0,025 мг/кг дозасында адреналин гидрохлоридин курсак көңдөйүнө бир жолудан гана куюуга аргасыз кылды.

Бул тажрыйба сериясында жаныбарлар дагы 4 топко бөлүнгөн:

1-топ - интакттык келемиштер;

2-топ - эксперименталдык кардионекрозу бар келемиштер, аларга адреналин гидрохлориди 0,015 мг/кг дене салмагында берилген;

3-топ - адреналин гидрохлоридин киргизгенден 2 сааттан кийин күнүнө 50 мг/кг дене салмагына 1 жолу 10 күн плацебо берилген келемиштер;

4-топ - адреналин сайгандан кийин 2 сааттан күнүнө 50 мг/кг дене салмагына 1 жолу 10 күн плацебо берилген келемиштер.

**3.2. Кайра адаптациялануу жана бийик тоолуу шарттарда адаптациянын ар кандай мезгилдеринде келемиштердин миокардынын жабыркашынын биомаркерлеринин көрсөткүчтөрүнүн деңгээлинин милдронатты колдонуу фонунда өзгөрүшү. Бийик тоолуу шарттарда**

болуунун 3-күнү келемиштердин миокардынын жабыркашынын биомаркерлеринин көрсөткүчтөрүнүн деңгээлинин өзгөрүшү.

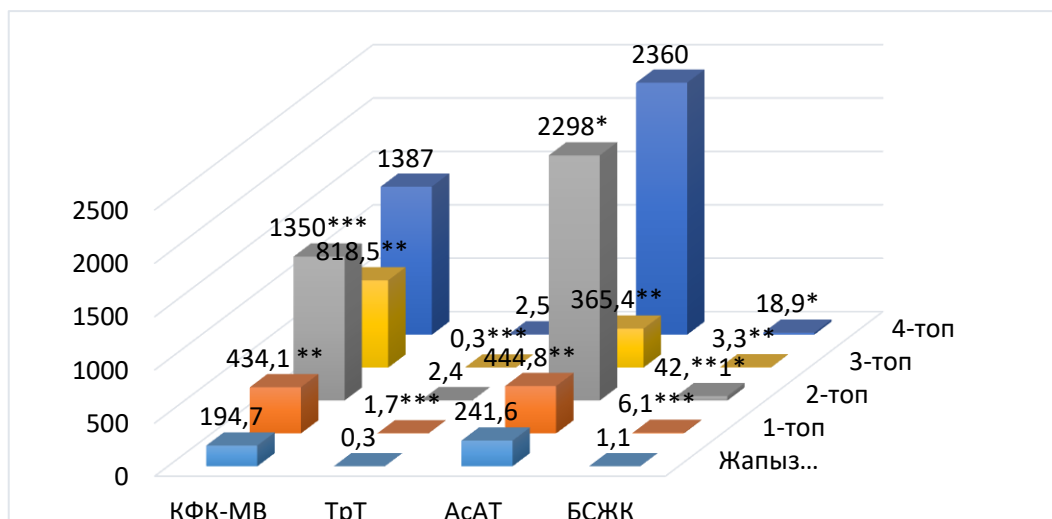
3.2.1-сүрөттө миокарддын некрозун моделдөөгө чейин жана андан кийин милдронат жана плацебону колдонуу фонунда, 3-күнү бийик тоолуу шарттарга көнүү фонунда эксперименталдык жаныбарлардын кан сарысуусундагы жүрөк булчуңдарынын жабыркашынын негизги биомаркерлеринин деңгээлинин динамикасы жөнүндө маалыматтар берилген.

Бийик тоолуу шарттарга адаптациялоонун 3-күнү жаныбарларды изилдөө жапыз тоолуу шарттарда  $194,7 \pm 1,8$  болгон интакталуу жаныбарлардын КФК-МВ деңгээли  $434,1 \pm 31,1$  бирдик/л чейин жогорулагандыгын көрсөттү,  $p < 0,001$ .

Миокард некрозу менен окшоштурулган жаныбарларда интакт тобундагы жаныбарларга салыштырмалуу КФК-МВ деңгээли 3 эседен ашык көбөйүп,  $1350 \pm 56,3$  бирдикти/л түздү ( $p < 0,001$ ).

Милдронатты он күндүк киргизүүдөн кийин бул маркердин саны  $1350 \pm 56,3$ тен  $818,5 \pm 9,5$  чейин бирдик/л ( $p < 0,001$ ) чейин төмөндөдү, мында көрсөткүч интакттык жаныбарлардыкынан дээрлик 2 эсе жогору бойдон калды.

10 күндүн ичинде плацебо алган келемиштерде КФК-МВ деңгээли  $1350 \pm 56,3$ тен  $1387 \pm 61,0$  бирдик/л чейин жогорулоо тенденциясы сакталып калган.



3.2.1-сүрөт - Күндүк адаптация процессинде милдронат жана плацебо колдонуу фонунда миокарддын некрозун симуляциялоого чейин жана андан кийин келемиштердин канындагы миокарддын жабыркашынын биомаркерлеринин деңгээли.

Эскертүү: \* -  $p < 0,05$

Интенсивдүү жаныбарлардын кан сывороткасындагы ТрТ деңгээли бийик тоолуу шарттарга адаптациялоонун 3-күнү төмөн тоолуу шарттарда бүтүн жаныбарларга салыштырмалуу  $0,3 \pm 0,06$ дан  $1,7 \pm 0,3$  нг/мл ( $p < 0,003$ ) чейин ишенимдүү жогорулады. Эпинефрин гидрохлоридин киргизгенден 18

саат өткөндөн кийин, келемиштердин сары суусундагы тропониндин аныктамасы, 3-күнү бийик тоолуу шарттарда жашаган жаныбарларда Т тропонин интакттык жаныбарларга салыштырмалуу  $1,7 \pm 0,3$ тен  $2,4 \pm 0,3$  нг/млге чейин көбөйгөнүн көрсөттү,  $p < 0,1$ .

Миокарддын некрозу моделденген жаныбарлардын тобуна салыштырмалуу милдронат алган жаныбарларда ТрТ деңгээлинин  $2,4 \pm 0,3$ тен  $0,3 \pm 0,1$  нг/млге чейин төмөндөшү байкалган,  $p < 0,01$ . 10 күндүк плацебо менен дарыланган келемиштерди изилдөө, ошондой эле ТрТ санынын  $2,4 \pm 0,3$ тен  $2,5 \pm 0,3$  нг/млге чейин жогорулагандыгын көрсөттү, бирок 2-топтогу жаныбарларга салыштырмалуу статистикалык жактан бир аз гана айырмаланды ( $p < 0,7$ ).

Бийик тоолуу шарттарга кайра адаптациялануунун 3-күнүнө карата интакттык жаныбарлардын канынын сары суусундагы аспартатамнотрансферазанын (АсАТ) деңгээли жапыз тоолуу аймактардагы интакттык жаныбарларга салыштырмалуу  $241,6 \pm 8,8$ ден  $444,8 \pm 27,7$  бирдик/л ( $p < 0,001$ ) чейин көбөйгөн. 1-топтогу жаныбарларга салыштырмалуу миокард некрозу менен окшоштурулган жаныбарларда канынын сары суусундагы бул маркердин саны 5 эсеге  $444,8 \pm 27,7$ ден  $2298 \pm 1$  бирдик/л чейин көбөйгөн ( $p < 0,02$ ). Милдронат киргизилгенден кийин, 3-топтогу жаныбарларда АсАТ деңгээлинин  $2298 \pm 71$ ден  $365,4 \pm 17,7$  бирдик/л чейин төмөндөшү байкалган,  $p < 0,001$ . Ал эми 4-топтогу (плацебо алган) жаныбарларда маркердин деңгээли жогорулап,  $2360 \pm 78,8$  бирдик/л жеткен.

Жапыз тоолуу шарттарда кандын сары суусундагы май кислоталарын бириктирүүчү белоктун сандык камтылышы кайра адаптациялануунун 3-күнүнө  $1,1 \pm 0,02$ ден  $6,1 \pm 0,3$  нг/мл чейин жогорулады,  $p \leq 0,001$ . Эпинефрин гидрохлоридин киргизгенден кийин май кислоталарын бириктирүүчү белоктун деңгээли  $6,1 \pm 0,3$ тен  $42,1 \pm 3,4$  нг/мл чейин кескин жогорулады,  $p \leq 0,001$ . 10 күндүн ичинде милдронат алган кардионекроз менен ооруган жаныбарларда бул маркердин деңгээли  $42,1 \pm 3,4$ тен  $3,3 \pm 0,1$  нг/мл чейин төмөндөгөн,  $p \leq 0,001$ . Плацебо менен дарыланган кардионекроз менен ооруган келемиштерди изилдөө, ошондой эле  $42,1 \pm 3,4 - 18,9 \pm 0,09$  нг/мл чейин,  $p \leq 0,001$  менен, 2-топтогу жаныбарларга салыштырмалуу төмөндөгөн.

**3.3. Милдронатты колдонуунун фонунда жапыз тоолуу шарттарда кайра адаптациялануу жана кийинчерээк бийик тоолуу шарттардын ар кандай мезгилдеринде кайра адаптациялануунун окшоштурулган миокард некрозу бар келемиштерде миокардагы морфологиялык өзгөрүүлөр.**

*Бийик тоолуу шарттарда келемиштердин салыштырмалуу эксперименталдык топторунуно 30-күнүндөгү миокардынын морфологиялык өзгөрүүлөрү.*

Бийик тоолуу шарттарда 30-күнү жүргөн интрактык келемиштердеги миокардды морфологиялык изилдөө - миокарддын түзүлүшү бузулбагандыгын көрсөттү, микроциркулятордук нуктагы кескин байкалган

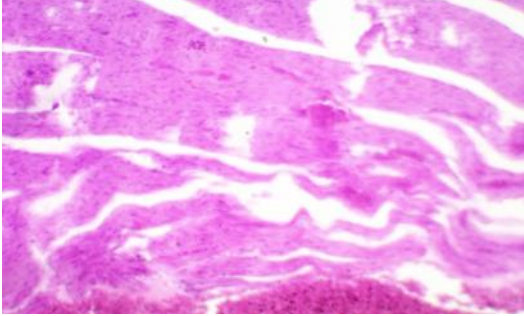
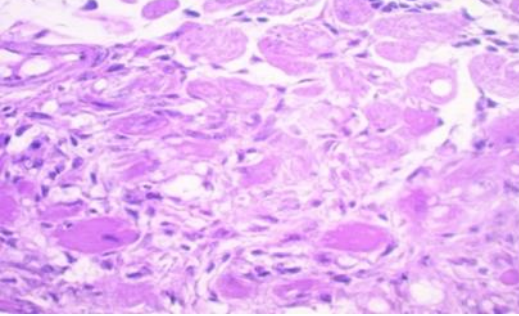
бузулуулар: токтоп калуу, стаз жана миокарддагы кан агуунун кичинекей очоктору өзүнө көңүл бурат. Айрым микроваскулярдык гиалин тромбдору. Кардиомиоциттер бөлүгүндө дистрофия кубулуштары кездешет. Мурунку байкоолорго караганда, субэндокардия зонасында гипертрофиялык кардиомиоциттер көп кездешет.

Бийик тоолуу шарттарда жүргөн келемиштердин миокардында эпинефрин гидрохлоридин 0,015 мг/кг дозада сайгандан кийин 30-күнүндөгү тамырлардагы өзүнчө көп кандуулук жана стаз түрүндөгү микроциркулятордук бузулуулар көңүлдү бурду.

Өзгөргөн тамырлардын агымында жайгашкан миоциттердин жабыркашынын бирден-бир майда зыяндуу очоктору табылган. Миоциттердин жайгашкан жери бир топ тыгыз, булчундар аралык чек аралар аныкталган эмес (3.3.1-сүрөт).

Милдронат менен дарыланган эксперименталдык кадионекроз менен ооруган келемиштердин миокардын изилдөө учурунда сол бөлүмдөгү гипертрофияланган миоциттердин бир кыйла санын көрсөттү жана алардын миокарддын бардык катмарларында кездешкендиги аныкталды.

Аныкталган микроциркуляциянын бузулушу бул топто гана эмес, бардык байкоолордо бирдей. Субэндокардия зонасында фибробласттардын топтолуп үйүлгөн очоктору бар. Жалгыз миоциттерде дистрофия кубулуштары байкалган (3.3.2-сүрөт).

	
<p>3.3.1-сүрөт - Эпинефрин гидрохлоридин 0,015 мг/кг дозада сайгандан кийин 30-күнүндөгү келемиштердин миокарды. Гематоксилин+эозин боёгу. Чоңойтуу×110</p>	<p>3.3.2-сүрөт – 10 күн милдронатты кабыл алгандан кийинки бийик тоолуу шарттарга 30-күнү кайра адаптациялануу учурундагы кадионекроз менен ооруган келемиштин миокарды. Гематоксилин+эозин боёгу. Чоңойтуу×110</p>

Плацебо алган келемиштердин миокардын морфологиялык изилдөө гипертрофияланган кардиомиоциттердин олуттуу көлөмүн көрсөттү. Миокарддын калыңдыгында фибробласттардын чакан топтолгон очоктору жана бириктирүүчү ткандардын булаларынын калыңдоосунан улам каркастын бекемделиши жана алардын фибробласттары менен синтезделиши

мүмкүн, анткени булалардын көбөйүшү көбүнчө фибробласттардын топтолушу перифериясында болот. Микроциркуляциянын бузулушу жеңил, бирок кээ бир капиллярларда ылай сымал эритроциттер дагы деле кездешет.

**3.4. Жапыз жана бийик тоолуу шарттарга кайра адаптациялануу учурундагы салыштырылган эксперименталдык топтордогу лактаттын деңгээлинин динамикасына жана кандын электролитинин курамына милдронаттын тийгизген таасири.** Эксперименталдык жаныбарлардын кайра адаптациялануу учурундагы ар кандай мөөнөттөрүндө изилденген канынын сары суусундагы лактаттын көрсөткүчтөрүнүн динамикасы 3.1-таблицада келтирилген.

Таблица 3.4.1 – Миокарддын некрозун моделдөөдөн кийинки милдронат жана плацебону кайра адаптациялоонун ар кандай мезгилдериндеги контролдук жана эксперименталдык келемиштердин канынын сары суусундагы лактаттын деңгээли

Жаныбарлар тобу	Жапыз тоолуу шарттар	кайра адаптациялануунун 3-күнү	кайра адаптациялануунун 7-күнү	кайра адаптациялануунун 30-күнү
1 топ	1,56 ± 0,03	1,58 ± 0,02*	1,64 ± 0,02*	1,57 ± 0,04
2 топ	1,64 ± 0,02*	1,96 ± 0,02*	1,96 ± 0,01*	1,96 ± 0,009*
3 топ	1,56 ± 0,003*	1,60 ± 0,03*	1,60 ± 0,005*	1,57 ± 0,007*
4 топ	1,90 ± 0,006*	2,27 ± 0,1*	2,18 ± 0,02	2,41 ± 0,01*

Эскертүү: \* -  $p < 0,05$ .

Ошентип, жапыз тоолордун шарттарына кайра адаптациялануу учурундагы интакттык келемиштердин канында жапыз тоолордун интакттык жаныбарларына салыштырмалуу 3-күнү лактаттын  $1,56 \pm 0,03$  төн  $1,58 \pm 0,02$  ммоль/л чейин жогорулашы ( $p < 0,001$ ), ал эми 7-жана 30-күнүндө лактаттын деңгээлинин жогорулоо тенденциясы сакталды:  $1,56 \pm 0,03$  төн  $1,64 \pm 0,02$  ммоль/л чейин ( $p < 0,01$ ) 7-күнү жана 30-күнү  $1,56 \pm 0,03$  -  $1,57 \pm 0,04$  ммоль/л ( $p < 0,1$ ).

Миокарддын некрозу бар жаныбарлардын канындагы лактаттын деңгээли бир кыйла жогорулаган: 3-күнү  $1,58 \pm 0,02$  ден  $1,96 \pm 0,02$  ммоль/л чейин ( $p < 0,001$ ), 7-күн 1-ден  $1,64 \pm 0,06$  чейин.  $0,01$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), 30-күнү  $1,57 \pm 0,04$  төн  $1,96 \pm 0,009$  ммоль/л чейин ( $p < 0,001$ ).

Милдронатты жаныбарларга 10 күн бергенден кийин кайра адаптациялануунун ар кандай стадияларында лактаттын деңгээлинин олуттуу түрдө өмөндөшү аныкталган: 3-күнү  $1,96 \pm 0,02$  ден  $1,60 \pm 0,03$  ммоль/л чейин ( $p < 0,001$ ), 7-күнү  $1,96 \pm 0,01$  ден  $1,60 \pm 0,005$  ммоль/л чейин ( $p < 0,001$ ); 30-күнү лактаттын деңгээли бузулбаган жаныбарлардын көрсөткүчтөрүнө дээрлик барабар болгон -  $1,57 \pm 0,007$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Ал эми плацебо алган келемиштерде, ошондой эле биринчи топтун жаныбарларында кайра адаптациялануу учурунда лактаттын көбөйүшү

байкалган: 3-күнү анын көлөмү  $1,96 \pm 0,02$  ден  $2,27 \pm 0,1$  ммоль/л чейин көбөйгөн ( $p < 0,01$ ); 7-күнү -  $1,96 \pm 0,01$  ден  $2,18 \pm 0,02$  ммоль/л чейин ( $p < 0,001$ ); 30-күнү -  $1,96 \pm 0,009$  дан  $2,41 \pm 0,01$  ммоль/л чейин ( $p < 0,001$ ).

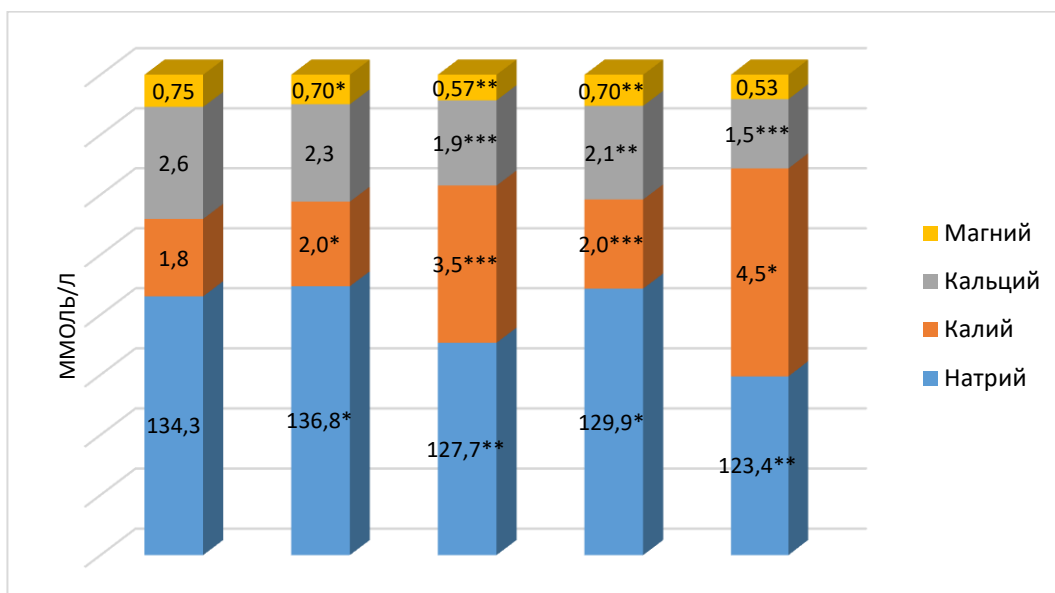
Жапыз тоолордогу жаныбарларды кайра адаптациялоонун 3-күнүндө жапыз тоолордогу интакттык жаныбарларга салыштырмалуу натрий иондорунун деңгээли  $134, \pm 0,3$  төн  $136,8 \pm 0,7$  ммоль/л ( $p < 0,03$ ), калий жогорулаган.  $1,8 \pm 0,08$  ден  $2,0 \pm 0,07$  ммоль/л чейин,  $p < 0,02$ . Жаныбарлардын канында кайра адаптациялануунун 3-күнүндө кальцийдин деңгээли  $2,6 \pm 0,2$  ден  $2,3 \pm 0,04$  ммоль/л ( $p < 0,8$ ) чейин төмөндөшү жана магнийдин деңгээлинин статистикалык олуттуу төмөндөшү байкалган.  $0,75 \pm 0,02$  ден  $0,70 \pm 0,003$  ммоль/лге чейин,  $p < 0,001$ .

Адреналин гидрохлориди киргизилгенден кийин кайра адаптациялануунун 3-күнүндө жаныбарлардын канында натрий иондорунун деңгээли  $136,8 \pm 0,7$  ден  $127,7 \pm 0,9$  ммоль/л чейин ( $p < 0,001$ ), кальций  $2,3 \pm 0,00$  чейин төмөндөгөн.  $0,02$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), ал эми магний  $0,70 \pm 0,003$  ден  $0,57 \pm 0,02$  ммоль/л чейин ( $p < 0,001$ ). Ошол эле шарттарда моделдөө миокард некроз кийин калий иондорунун деңгээли  $2,0 \pm 0,07$   $3,5 \pm 0,2$  ммоль/л чейин көбөйгөн,  $p < 0,001$ .

3-топтогу жаныбарлардын (милдронат алган) кайра адаптациялануусунун 3-күнүндө натрий иондорунун  $127,7 \pm 0,9$  дан  $129,9 \pm 0,2$  ммоль/л ( $p < 0,03$ ), кальций иондорунун  $1,9 \pm 0,02$  ден  $2,1 \pm 0,2$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), магний иондорунун деңгээлинин  $0,57 \pm 0,02$  ден  $0,70 \pm 0,002$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) чейин жогорулашы байкалган. Жаныбарларга дары сайгандан кийин калий иондорунун деңгээли кайра адаптациялануунун 3-күнүндө  $3,5 \pm 0,2$  ден  $2,0 \pm 0,01$  ммоль/л чейин,  $p < 0,001$  төмөндөгөн (3.4.1-сүрөт).

Плацебо алган жаныбарлардын натрий иондорунун  $127,7 \pm 0,9$  дан  $123,4 \pm 0,7$  ммоль/л ( $p < 0,002$ ), кальций иондорунун  $1,9 \pm 0,02$  ден  $1,5 \pm 0,03$  ммоль/л чейин ( $0,0 \leq 1$ ), магний иондорунун деңгээли  $0,57 \pm 0,02$  ден  $0,53 \pm 0,005$  ммоль/л чейин,  $p < 0,1$  төмөндөгөн. 4-топтогу жаныбарларда калий иондорунун деңгээли  $3,5 \pm 0,2$  ден  $4,5 \pm 0,2$  ммоль/л чейин жогорулаган,  $p < 0,01$ .





3.4.1-сүрөт - Миокарддын некрозунун моделдөөсүнөн кийин контролдоочу жана эксперименталдык келемиштердин кайра адаптациялануусунун 3-күнүндөгү милдронат жана плацебо колдонуудан кийин кандын сары суусундагы электролиттердин деңгээли.

Эскертүү: Жапыз тоолуу 1-топ менен интакттык топторду, 2-топту 1-топ менен, 3-топту 2-топ менен, 4-топту 2-топ менен салыштыруу \*-  $p < 0,05$ .

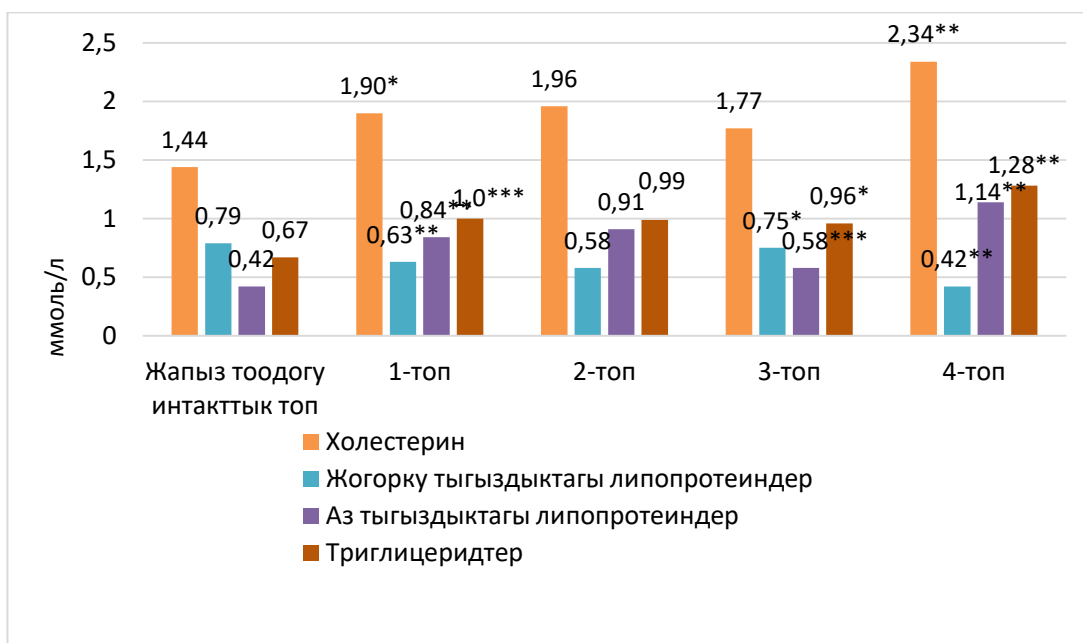
### 3.5. Жапыз жана бийик тоолордогу келемиштердин кайра адаптациялануу учурундагы милдронаттын липиддердин спектринин динамикасына жана липиддердин кычкылынын кычкылдануу көрсөткүчтөрүнө тийгизген таасири.

3.5.1. Милдронатты колдонуунун фонунда кайра адаптациялануунун 7-күнүндөгү кардионекрозу бар келемиштердеги кан плазмасынын липиддик спектринин динамикасы.

Жапыз тоолорго кайра адаптациялануунун 7-күнүнө карата кандын липиддик спектринин көрсөткүчтөрү жапыз тоолордогу интакттык жаныбарлардын көрсөткүчтөрүнөн жеткиликтүү түрдө айырмаланган (3.5.1.1-сүрөт): холестериндин деңгээли  $1,44 \pm 0,1$ ден  $1,90 \pm 0,006$  ммоль/л чейин ( $p < 0,01$ ); аз тыгыздыктагы липопротеиндер  $0,42 \pm 0,09$ дан  $0,84 \pm 0,03$  ммоль/л чейин ( $p < 0,002$ ); триглицеридтер  $0,67 \pm 0,05$ тен  $1,0 \pm 0,008$  ммоль/л чейин,  $p < 0,001$  көбөйгөн. Жогорку тыгыздыктагы липопротеиндер фракцияларынын деңгээли  $0,79 \pm 0,03$ тен  $0,63 \pm 0,02$  ммоль/л чейин төмөндөгөн ( $p < 0,003$ ).

Кайра адаптациялануунун 7-күнү миокард некрозу бар келемиштерде кандын липиддик спектринин өзгөрүшү 1-топтогу жаныбарларга салыштырмалуу олуттуу айырмачылыктарга ээ болгон эмес: холестериндин деңгээлинин  $1,90 \pm 0,006$ дан  $1,96 \pm 0,07$  ммоль/л чейин жогорулашы белгиленди ( $p < 0,5$ ),  $0,84 \pm 0,03$  тартып  $0,91 \pm 0,02$  ммоль/л ( $p < 0,1$ ) аз тыгыздыктагы липопротеиндер фракциялары; триглицериддердин деңгээли

1,0±0,008ден 0,99±0,05 ммоль/л ( $p<0,9$ ), жогорку тыгыздыктагы липопротеиндердин фракциялары 0,63±0,02ден 0,58±0,03 ммоль/л чейин төмөндөдү ( $p<0,3$ ).



**3.5.1-сүрөт - Кайра адаптациялануунун 7-күнүндө милдронат жана плацебону колдонуу менен миокарддын некрозун моделдештиргенге чейинки жана андан кийинки контролдук жана эксперименталдык келемиштердин канынын сары суусундагы липиддик спектрдин фракцияларынын деңгээли.**

Эскертүү: 2-топту 1-топ менен, 3-топту 2-топ менен, 4-топту 2-топ менен салыштыруу \* -  $p<0,05$ .

Милдронатты жаныбарларга 10 күн бергенден кийин холестериндин  $1,96\pm0,07$ ден  $1,77\pm0,08$  ммоль/л ( $p<0,08$ ), төмөн тыгыздыктагы липопротеиндердин  $0,91\pm0,02$ ден  $0,58\pm0,03$  ммоль/л ( $p<0,001$ ), триглицериддердин деңгээлинин  $0,99\pm0,05$ тен  $0,96\pm0,04$  ммоль/л чейин ( $p<0,6$ ) төмөндөгөн. Ошондой эле жогорку тыгыздыктагы липопротеиндердин деңгээлинин  $0,58\pm0,03$ төн  $0,75\pm0,04$  ммоль/л чейин жогорулагандыгы белгиленген ( $p<0,006$ ).

10 күн бою плацебо алган келемиштерде кандын липиддик спектринин кескин начарлашы байкалган: холестериндин деңгээли  $1,96\pm0,07$ ден  $2,34\pm0,05$  ммоль/л чейин жогорулаган ( $p<0,001$ ); жогорку тыгыздыктагы липопротеиндердин деңгээли  $0,58\pm0,03$ төн  $0,42\pm0,01$  ммоль/л чейин төмөндөгөн ( $p<0,001$ ); төмөн тыгыздыктагы липопротеиндердин деңгээли  $0,91\pm0,02$ ден  $1,14\pm0,04$ кө чейин көбөйгөн ( $p<0,001$ ); триглицериддердин деңгээли  $0,99\pm0,05$ тен  $1,28\pm0,04$  ммоль/л чейин жогорулаган,  $p<0,001$ .

**3.5.2. Кайра адаптациялануунун 30-күнүндө милдронатты колдонуунун фонунда моделдештирилген кардионекроз менен ооруган келемиштердин канындагы липиддердин кычкылдануусунун**

**продуктуларынын болушунун динамикасы.** Жапыз тоолуу шарттарга кайра адаптациялануунун 30-күнүндө кандын сары суусундагы каталазанын деңгээли өзгөрүүсүз калып, малон диальдегиддин деңгээли  $8,7 \pm 1,2$  ден  $8,9 \pm 0,02$  ммоль/л чейин жогорулады,  $p < 0,4$ .

Кайра адаптациялануунун 30-күнүндө 2-топтогу жаныбарлардын миокард некрозун моделдөө учурунда каталазанын концентрациясынын  $19,2 \pm 0,1$  ден  $23,7 \pm 0,2$  мкат/л чейин жогорулагандыгы белгиленип ( $p < 0,001$ ), ал эми малон диальдегиддин деңгээлинин  $8,9 \pm 0,02$  ден  $12,2 \pm 0,08$  ммоль/л чейин жогорулагандыгы байкалды,  $p < 0,001$ .

Милдронат менен дарыланган 3-топтогу жаныбарлардын канындагы каталазанын деңгээли  $23,7 \pm 0,2$  ден  $18,7 \pm 0,2$  мкат/л чейин төмөндөгөнү ( $p < 0,001$ ), ошондой эле малон диальдегиддин деңгээли  $12,2 \pm 0,08$  ден  $8,8 \pm 0,06$  ммоль/л чейин төмөндөгөнү белгиленди,  $p < 0,001$ .

4-топтогу жаныбарларга 10 күн плацебо киргизилгенден кийин каталазанын концентрациясынын  $23,7 \pm 0,2$  ден  $25,2 \pm 0,1$  мкат/л чейин жогорулагандыгы байкалып ( $p < 0,001$ ), ал эми малон диальдегиддин концентрациясы  $12,2 \pm 0,08$  ден  $13,2 \pm 0,1$  ммоль/л чейин төмөндөгөндүгү белгиленди,  $p < 0,001$ .

Ошентип, кычкылтектин азайышы ткандардын ишемиясына алып келет жана кычкылдануу метаболизмден анаэробго өтүүнү активдештирет. Лактаттын жана суутек иондорунун топтолушунун натыйжасында клеткадагы кислота-щелочтук абалга жана энергияга көз каранды болгон: мембраналык ион градиенттердин, ион каналынын функцияларынын жана иондук тең салмактуулук процесстери бузулат. «Анаэробдук деполяризациянын» натыйжасында,  $K^+$  иондору клеткадан чыгып,  $NaCl$  жана  $Ca^{2+}$  иондору клеткага кирет. Иондордун клеткалык топтолушу цитотоксикалык шишиктин пайда болушуна алып келет.  $Ca^{2+}$  иондорунун клетка ичиндеги ашыкча активдүү кычкылтектин түрлөрүнүн пайда болушуна жана адреналиндик стресстин өнүгүшүнө өбөлгө түзөт.

## **КОРУТУНДУ:**

1. Моделделген миокард некрозу менен ооруган жаныбарлардын бийик тоолуу шартка келишинин 3-күнү миокардынын жабыркашындагы бардык негизги биомаркерлеринин деңгээли (креатинфосфокиназа-МВ, аспартат аминотрансфераза, май кислоталарын бириктирүүчү белок, Т тропонини) жеткиликтүү жогорулап, жапыз тоолорго кайра адаптациялануунун 7 жана 30-күндөрү төмөндөгөн.

2. Эксперименталдык катехоламин кардионкерозу бар жаныбарлардын кан сары суусундагы лактаттын кармалышы адаптациялануунун 3-күнү туу чокусуна жетип, кайра адаптациялануунун 3-күнү кайра төмөндөп баштаган жана 7 жана 30-күндөрү өзгөрүүсүз калган.

3. Эксперименталдык катехоламин кардионекрозу бар келемиштердин сары суусундагы натрий, кальций жана магний иондорунун деңгээли төмөндөп, калий иондорунун деңгээли жогорулаган. Жаныбарлардын бийик жана жапыз тоолуу шарттарга кайра адаптациялануусунун 3 жана 30-күндөрү электролиттердин фракцияларынын көрсөткүчтөрү бир кыйлага өзгөргөндүгү катталган.

4. Эксперименталдык катехоламин кардионекрозу менен ооруган жаныбарлардын канынын сары суусундагы холестеролдун, төмөн тыгыздыктагы липопротеиддердин, триглицериддердин деңгээлинин жогорулашы жана жогорку тыгыздыктагы липопротеиддердин деңгээлинин төмөндөшү байкалган, бул өзгөрүүлөр жаныбарлардын бийик тоолуу шарттарга ыңгайлашуусунун 3 жана 30-күндөрүндө, ошондой эле жаныбарлардын жапыз тоолуу шарттарга кайра адаптациялануусунун 30-күнүндө байкалган.

5. Эксперименталдык катехоламин кардионекрозу менен ооруган жаныбарларда эркин радикалдардын жана липиддердин кычкылдануусунун кычкыл продуктуларынын ашыкча пайда болушу менен шартталган адреналиндик стресстин жогорку деңгээли байкалган, адреналиндик стресстин көрүнүшүнүн максималдуу деңгээли жаныбарлардын бийик жана жапыз тоолуу шарттарга адаптацияланышынын 3-күнүндө белгиленген.

6. Милдронатты дене салмагынын 50 мг/кг дозасында күнүнө 1 жолу 10 күн эксперименталдык катехоламин миокард некроздуу келемиштерге адаптациялануунун жана кайра адаптациялануунун ар кандай мезгилдеринде маркердик ферменттердин (креатинфосфокиназа-МВ, аспартат аминотрансфераза, май кислоталарын бириктирүүчү белок, Т тропонини) санынын төмөндөшүнө алып келди; электролиттердин алмашуу көрсөткүчтөрүнө жана проатерогендердин (холестерол, төмөн тыгыздыктагы липопротеиддер) жана антиатерогендик (жогорку тыгыздыктагы липопротеиддер) кан липиддеринин фракцияларынын катышына нормалдаштыруу таасирин тийгизди.

7. Эксперименталдык кардионекроз менен ооруган жаныбарлардагы милдронаттын адреналиндик стресске каршы таасири жапыз тоолуу шарттарга жана адаптациянын түрдүү мөөнөтүндөгү бийик тоолуу шарттарга көнүү мезгилинде болгон. Изилденип жаткан препарат кайра адаптациялануунун 3-күнүндө адреналиндик стресстин көрүнүүсүнө оң таасирин тийгизген жок, бирок кайра адаптациялануунун 7 жана 30-күнүндө малон диалдегидинин жана каталазанын деңгээлин нормага алып келген.

8. Моделделген кардионекроздуу келемиштердин миокардынын кесиндилериндеги препараттарды гистологиялык изилдөө миокарддын бардык бөлүмдөрүнүн фокустук-диффузиялык жабыркашын аныктады: кардиомиоциттердин дистрофиясы, цитоплазманын шишиши жана вакуолизациясы. Милдронаттын миокарддын түзүлүшүнө оң таасири келемиштердин миокардындагы мезенхималык элементтердин көбөйүшү

болгон строманын жана кардиомиоциттердин регенерациясынын белгилери байкалган.

## **ПРАКТИКАЛЫК СУНУШТАР**

Тоолордогу эксперименталдык катехоламин кардионекрозунда жана жапыз тоолуу шарттарга кайра адаптацияланууда милдронаттын натыйжалуулугун баалоо боюнча алынган маалыматтар клиникалык бийик тоолуу медицинада жүрөк патологиясын дарылоодо, дары-дармек ыкмаларын оңдоо үчүн негиз болуп бере алат.

### **ДИССЕРТАЦИЯНЫН ТЕМАСЫ БОЮНЧА ЖАРЫККА ЧЫККАН ЭМГЕКТЕРДИН ТИЗМЕСИ:**

1. Изменения кардиоспецифических ферментов и морфологии кардиомиоцитов у животных с катехоламиновым некрозом миокарда при краткосрочной адаптации и реадaptации [Текст] / [Ж. А. Махмудова, З. М. Айдарбекова, М. Т. Таалайбекова, Ж. Т. Кенешов] // Проблемы современной науки и образования. – Москва, 2019. - № 10 (143). - С. 7-9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41152517>

2. Таалайбекова, М. Т. Течение экспериментального некроза миокарда у животных на фоне применения милдроната при кратковременном пребывании в условиях высокогорья с последующей реадaptацией к низкогорью [Текст] / М. Т. Таалайбекова, Ж. А. Махмудова // Евразийский союз ученых. - Москва, 2021. - Том 2, № 2 (82). - С. 15-19. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44919625>

3. Современное представление о лечебных эффектах препаратов, предшественников гамма-бутиробетайна и мельдония, применяемых при заболеваниях сердца с точки зрения биохимии [Текст] / [М. Т. Таалайбекова, Ж. А. Махмудова, Б. М. Дюшеева, Н. Б. Акынбекова] // Академический журнал Западной Сибири. - Тюмень, 2021. - Том 17, № 2 (91). - С. 3-7. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46478942>

4. Таалайбекова, М. Т. Сравнительная характеристика показателей электролитного состава крови у животных с катехоламиновым кардионекрозом в условиях низко- и высокогорья на фоне применения милдроната [Текст] / М. Т. Таалайбекова, Ж. А. Махмудова // Академический журнал Западной Сибири. - Тюмень, 2021. - Том 17, № 2 (91). - С. 8-12. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46478943>

5. Таалайбекова, М. Т. Кардиоспецифические ферменты как маркеры течения кардионекроза в условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью на фоне применения милдроната [Текст] / М. Т. Таалайбекова, Ж.

А. Махмудова // Здравоохранение Кыргызстана. - 2021. - № 3. - С. 125-132. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46530958>

6. Таалайбекова, М. Т. Динамика уровня кардиоспецифических маркеров в крови у экспериментальных животных с моделированным кардионекрозом в разные периоды реадaptации [Текст] / М. Т. Таалайбекова, Ж. А. Махмудова // *Juvenis Scientia*. - St. Petersburg, 2021. - Том 7, № 3. – С. 19-27. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46618386>

7. Таалайбекова, М. Т. Влияние милдроната на уровень лактата в сыворотке крови экспериментальных животных с катехоламиновым поражением миокарда в условиях краткосрочной адаптации к высокогорью [Текст] / М. Т. Таалайбекова, Ж. А. Махмудова // Материалы IX Международной научно-практической конференции «Наука и образование в современном мире: вызовы XXI века». - Нур-Султан, 2021. - С 58-61.

8. Таалайбекова, М. Т. Состояние липидного обмена, каталазы и малонового диальдегида в крови у животных с адреналиновым некрозом миокарда в условиях высокогорья [Текст] / М. Т. Таалайбекова, Ж. А. Махмудова, Н. Ж. Баатырова // *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана*. - 2021. - № 7. - С. 55-59. <https://elibrary.ru/item.asp?id=47474904>

9. Таалайбекова, М. Т. Морфологические характеристики поражения миокарда крыс при экспериментальном катехоламиновом кардионекрозе в условиях высокогорья [Текст] / М. Т. Таалайбекова, Ж. А. Махмудова, Ж. Т. Турганбаев // *Новый день в Медицине*. – 2021. - №5 (37). – С. 284-286.

10. Таалайбекова, М. Т. Динамика уровня лактата в сыворотке крови экспериментальных животных при долгосрочной адаптации к условиям высокогорья на фоне применения милдроната [Текст] / М. Т. Таалайбекова, Ж. А. Махмудова, И. В. Ибрагимов // *Актуальные научные исследования в современном мире*. - Переяслав, 2021. - Вып. 10 (78), Часть 11. - С. 7-10. [http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=58411](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=58411)

**Таалайбекова Мээрим таалайбековнанын “Катехоламин кардионекрозу бар жаныбарлардын миокардынын метаболизмине бийик тоолуу шарттардан жапыз тоолорго кайрадан көнүү учурундагы милдронаттын тийгизген таасири” темасындагы 03.01.04 - биохимия адистиги боюнча биология илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын алуу үчүн жазылган диссертациясынын**

## **РЕЗЮМЕСИ**

**Негизги сөздөр:** бийик тоолуу, адаптация, кайра адаптациялануу, лабораториялык жаныбарлар, катехоламин кардионекрозу, адреналин гидрохлориди, милдронат, биомаркерлер, майлардын кычкылдануусу.

**Изилдөө объектиси:** 3-4 айлык салмагы 200-300 г болгон ак тукумсуз лабораториялык эркек келемиштер.

**Изилдөөнүн предмети:** милдронат менен дарылоодо катехоламиндик миокард некрозунун жүрүшүн, бийик тоолуу шарттарга ыңгайлашуунун ар кандай мезгилдеринде жана кайра адаптациялануу процессинде дары-дармек менен терапиянын схемаларында дарыны колдонуунун максатка ылайыктуулугун негиздөө

**Изилдөөнүн максаты.** Ар кандай мөөнөттөрдө бийик тоолуу шартындан жапыз тоолорго кайра адаптациялануу учурунда катехоламиндик некрозу бар келемиштерге милдронатты колдонуудагы морфологиялык өзгөрүүлөрүнүн көрүнүшүн жана метаболизмдин биохимиялык көрсөткүчтөрүн изилдөө.

**Изилдөө методдору жана аппаратура:** биохимиялык, фармакологиялык, гистологиялык, статистикалык.

**Алынган натыйжалар жана алардын жаңылыгы.** Жапыз тоолорго кайра адаптациялануу учурундагы орто жана бийик тоолуу шарттардагы эксперименталдык миокард некроздуу келемиштердин жүрөк булчундарынын зат алмашуусунун абалы жөнүндө жаңы маалыматтар алынды.

Биринчи жолу Кыргызстанда бийик тоолуу шарттарга адаптациянын жана андан кийин жапыз тоолорго кайра адаптациялануунун ар кандай мөөнөттөрүндө эксперименттик катехоламин кардионекрозу бар келемиштердин миокардындагы зат алмашуунун биохимиялык көрсөткүчтөрүнө (майлардын, углеводдордун жана электролиттердин алмашуусу) жана миокарддын морфологиялык түзүмүнө милдронаттын тийгизген оң таасири аныкталды.

**Колдонуу чөйрөсү:** биохимия, фармакология.

## РЕЗЮМЕ

диссертации Таалайбековой Мээрим Таалайбековны на тему: “ Влияние милдроната на метаболизм миокарда у животных с катехоламиновым кардионекрозом в условиях высокогорья и при последующей реадаптации к низкогорью” на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия

**Ключевые слова:** высокогорье, адаптация, реадаптация, лабораторные животные, катехоламиновый кардионекроз, адреналина гидрохлорид, милдронат, биомаркеры, перекисное окисление липидов.

**Объект исследования:** белые беспородные лабораторные крысы-самцы в возрасте 3-4 месяцев массой 200 - 300 г.

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

**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.

**Методы исследования:** биохимические, фармакологические, гистологические, статистические.

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

Впервые в Кыргызстане 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.

**Область применения:** биохимия, фармакология.

## RESUME

**of the thesis of Taalaibekova Meerim Taalaibekovna on the topic: "The effect of mildronate on myocardial metabolism in animals with catecholamine cardioneclerosis in high-altitude conditions and with subsequent readaptation to low-altitude" for the degree of candidate of Biological Sciences in the specialty 03.01.04 - biochemistry**

**Keywords:** highlands, adaptation, readaptation, laboratory animals, catecholamine cardioneclerosis, epinephrine hydrochloride, mildronate, biomarkers, lipid peroxidation.

**Object of study:** white outbred male laboratory rats aged 3-4 months weighing 200-300 g.

**Subject of study:** the course of catecholamine necrosis of the myocardium against the background of mildronate treatment in different periods of adaptation to the highlands and in the process of readaptation in order to justify the expediency of using the drug in drug therapy regimens.

**The purpose of the study.** To study the biochemical parameters of metabolism and the picture of morphological changes of the myocardium against the background of the use of mildronate in rats with catecholamine necrosis of the myocardium at different periods of stay in high-altitude conditions and subsequent readaptation to low-altitude.

**Research methods and equipment:** biochemical, pharmacological, histological, statistical.

**The results obtained and their novelty.** New data on the state of the metabolism of the heart muscle in experimental myocardial necrosis in rats in



conditions of medium and high mountains and with readaptation to low mountains were obtained.

For the first time in Kyrgyzstan, a positive effect of mildronate on biochemical metabolic parameters (lipid, carbohydrate and electrolyte metabolism) and morphological structure of the myocardium was revealed in rats with experimental catecholamine necrosis at different periods of stay in high-altitude conditions and subsequent readaptation in low-altitude.

**Scope of application:** biochemistry, pharmacology.