

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ИНСТИТУТ БИОТЕХНОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ИНСТИТУТ ГОРНОЙ ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ**

Диссертационный совет Д 03.20.607

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

БИШКЕК – 2022

Работа выполнена на кафедре биохимии с курсом общей и биоорганической химии им. А. Дж. Джумалиева и межотраслевым учебно-научном центре биомедицинских исследований Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева.

Научный руководитель:

Махмудова Жылдыз Акматовна
доктор биологических наук, доцент,
заведующая кафедрой биохимии
с курсом общей и биоорганической химии
им А. Дж. Джумалиева
Кыргызской государственной
медицинской академии им. И. К. Ахунбаева

Официальные оппоненты:

Мурзахметова Майра Кабдраушевна
доктор биологических наук, профессор,
профессор кафедры биофизики,
биомедицины и нейронауки Казахского
национального университета им. Аль-Фараби

Ахматова Айгуль Токтосуновна
кандидат биологических наук, доцент,
доцент кафедры зоологии, физиологии
человека и животных
Кыргызского национального
университета им. Ж. Баласагына

Ведущая организация:

**Институт ботаники, физиологии и
генетики растений Национальной академии
наук Республики Таджикистан
лаборатория биотехнологии и молекулярной
биологии и лаборатория биохимии фотосинтеза
(734017, г. Душанбе, ул. Каримова, 27).**

Защита диссертации состоится 29-апреля 2022 года в 14:00 на заседании диссертационного совета Д 03.20.607 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) биологических наук при Институте биотехнологии НАН Кыргызской Республики, Институте горной физиологии и медицины НАН Кыргызской Республики по адресу: 720071, г. Бишкек, пр. Чуй, 265а, 303 ауд. Ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации - <https://vc.vak.kg/b/032-yxz-w9w-pbe>.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Института биотехнологии НАН Кыргызской Республики (720071, г. Бишкек, пр. Чуй, 265а), Института горной физиологии и медицины НАН Кыргызской Республики (720048 г. Бишкек, ул. Анкара, 1/5) и на сайте vak.kg.

Автореферат разослан 29 марта 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор

Б. М. Худайбергенова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. 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 [<https://news.un.org/ru/story/2020/12/1392082>].

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) [<http://www.stat.kg/ru/news/analiz-po-zabolevaniyam-i-smertnosti-naseleniya-za-2017-2019-gody-i-i-polugodie-2020-goda/>].

В связи с активным освоением новых регионов, включая и высокогорье, постоянно увеличивается количество людей, временно или постоянно перемещающихся в высокогорные районы. 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 в литературе мало освещены вопросы особенностей течения патологии сердечно-сосудистой системы организма, возвращенного в равнинные (низкогорные) условия после пребывания в горах [Е. В. Вербицкий и соавт., 2012; Г. С. Садыкова, 2017].

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 [Б. М. Мамытова, 2018; Ж. К. Муратов, 2008].

В доступной нам литературе мы нашли единичные работы, где исследовались особенности течения патологии сердечно-сосудистой системы при реадаптации к низкогорью [Г. А. Захаров и соавт., 2010; А. Г. Зарифьян и соавт., 2014].

Из вышеизложенного следует, что изучение особенностей течения сердечно-сосудистой системы при реадаптации 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 реадаптации к низкогорью.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами, основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. Тема диссертационной работы является инициативной.

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 в 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.

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.

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 (реадaptации).

Полученные данные по оценке эффективности милдроната при экспериментальном кардионекрозе в горах и при реадaptации 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 кафедрах биохимии и госпитальной терапии, профпатологии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии 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 ТрТ 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, что 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.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований доложены и обсуждены на: Международной научно-практической онлайн конференции «Биохимические основы эффективной и безопасной фармакотерапии» Кыргызской государственной медицинской академии 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 Кыргызской государственной медицинской академии 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 Кыргызской Республики.

Структура и объем диссертации.

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

Диссертационная работа изложена на 150 страницах, иллюстрирована 17 таблицами, 19 рисунками, 24 микрофотографиями.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В введении раскрывается актуальность темы, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость, формулируются положения, выносимые на защиту, дается обоснование практического внедрения полученных результатов.

Глава 1. Характеристика заболеваний сердечно - сосудистой системы в процессе адаптации к высокогорью с последующей реадaptацией и разработка методов их лечения (обзор литературы). Приведен краткий анализ имеющихся данных отечественной и зарубежной литературы о характеристике заболеваний сердечно-сосудистой системы в процессе адаптации к высокогорью с последующей реадaptацией.

Глава 2. Материалы и методы исследования. Работа выполнялась на высокогорной научной базе на перевале Туя – Ашу и в Межотраслевом учебно-научном центре биомедицинских исследований (МУНЦ БМИ) КГМА 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 белые беспородные лабораторные крысы-самцы в возрасте 3-4 месяцев массой 200 - 300 г.

Организация проведения исследований. Эксперименты проводились в условиях низкогорья в г. Бишкек, 760 м над уровнем моря в 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 низкогорья.

Программа проведенных исследований состояла из 4 этапов. Для достижения поставленной цели на каждом этапе работы выполнялись исследования, которые необходимо было проводить в зависимости от поставленной задачи.

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, гистологические и статистические.

Экспериментальные животные - 236 белых беспородных крыс – самцов содержались в стандартных условиях вивария в МУНЦ БМИ КГМА 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.

Мельдоний 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. 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:

с красными крышками (без наполнителя) – для определения электролитного и липидного состава крови;

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;

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 креатинфосфокиназы-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 белка, связывающего жирные кислоты в сыворотке крови, проводилось на биохимическом анализаторе Mindray BS-360E (Mindray, Китай).

Методы изучения электролитного состава, липидного спектра, уровня лактата и продуктов перекисного окисления липидов 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: липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, триглицериды, холестерин на настольном биохимическом анализаторе «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, малонового диальдегида – по методу Стальной И. Д. и Гаришвили Т. Г.

Метод морфологического исследования миокарда

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

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).

Статистическая обработка материалов.

20% полученных данных (интактные группы в условиях низкогогорья; интактные группы в условиях высокогорья) обрабатывались при помощи персонального компьютера с использованием Excel 2016.

80% полученных данных (группы экспериментальных животных с моделированным некрозом миокарда и группы с применением милдроната в условиях высокогорья и при реадaptации) обрабатывались при помощи программы SPSS16.0. Вычислялось среднее значение (M), ошибка средней величины (m). Разницу средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента и вероятность P, которую признавали статистически значимой при $P < 0,05$.

Глава 3. Оценка структурно-функционального состояния сердечной мышцы крыс с моделированным некрозом миокарда в условиях низкогогорья, высокогорья в процессе реадaptации и на фоне применения милдроната.

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

На первом этапе работы все экспериментальные животные были распределены по группам в соответствии с поставленными задачами исследования.

Изучение течения катехоламинового некроза миокарда у экспериментальных животных в условиях низкогогорья (г. Бишкек, 760 м над ур. моря).

В эксперименте было использовано 40 белых беспородных лабораторных крыс-самцов с массой тела 200 - 300 г. (4 группы по 10 крыс в каждой). Катехоламиноый кардионекроз в условиях низкогогорья провоцировали однократным внутрибрюшинным введением адреналина гидрохлорида в дозах 0,025 мг/кг массы тела.

- 1 группа - интактные крысы;
- 2 группа - крысы, которым вводили адреналина гидрохлорид в дозе 0,025 мг/кг массы тела;

- 3 группа - крысы, которым вводился перорально милдронат в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней через 2 часа после введения адреналина гидрохлорида;
- 4 группа - крысы, которым вводилось перорально плацебо в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней через 2 часа после введения адреналина.

Изучение течения катехоламинового некроза миокарда у экспериментальных животных на 3-и 30-е сутки пребывания в условиях высокогорья (перевал 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, для воспроизведения модели катехоламинового повреждения миокарда у крыс в условиях высокогорья мы использовали меньшую дозу адреналина гидрохлорида - 0,015 мг/кг массы тела.

Эксперименты проводились на 40 белых беспородных лабораторных крысах массой 200-300 г на 3-и сутки пребывания животных в условиях высокогорья (перевал Туя - Ашу, 3200 м. над ур. моря), препарат вводили животным однократно внутривентриально.

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

- 1 группа - интактные крысы на 3-и сутки пребывания в условиях высокогорья;
- 2 группа – крысы с экспериментальным кардионекрозом, которым вводили адреналина гидрохлорид в дозе 0,015 мг/кг массы тела;
- 3 группа - крысы, которые получали перорально милдронат в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней через 2 часа после введения адреналина гидрохлорида;
- 4 группа - крысы, которые перорально получали плацебо в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней через 2 часа после введения адреналина.

После введения адреналина гидрохлорида в дозе 0,015 мг/кг массы тела в условиях высокогорья крысы становились малоподвижными, вялыми, животные не принимали воду и пищу, принимали боковое положение или позу «лежания пластом».

Изучение течения катехоламинового некроза миокарда у экспериментальных животных в процессе реадaptации на 3-и, 7-е и 30-е сутки (г. Бишкек, 760 м над ур. моря).

Катехоламиновый кардионекроз при реадaptации животных к условиям низкогогорья провоцировали однократным внутривентриальным введением адреналина гидрохлорида в дозе 0,025 мг/кг массы тела.

В этой серии опытов животные были разделены на 4 группы:

- 1 группа - интактные крысы;
- 2 группа - крысы, которым вводили адреналина гидрохлорид в дозе 0,025 мг/кг массы тела на 3-и сутки реадaptации к условиям низкогогорья;
- 3 группа - крысы, которым вводился перорально милдронат в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней через 2 часа после введения адреналина;
- 4 группа - крысы, которые получали перорально плацебо в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней через 2 часа после введения адреналина.

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

Изменения уровня показателей биомаркеров повреждения миокарда крыс на 3-и сутки пребывания в условиях высокогорья

На рисунке 3.2.2 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.

Обследование животных на 3-й день адаптации к условиям высокогорья показало, что уровень КФК-МВ у интактных животных, который в условиях низкогогорья 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 $p \leq 0,5$.

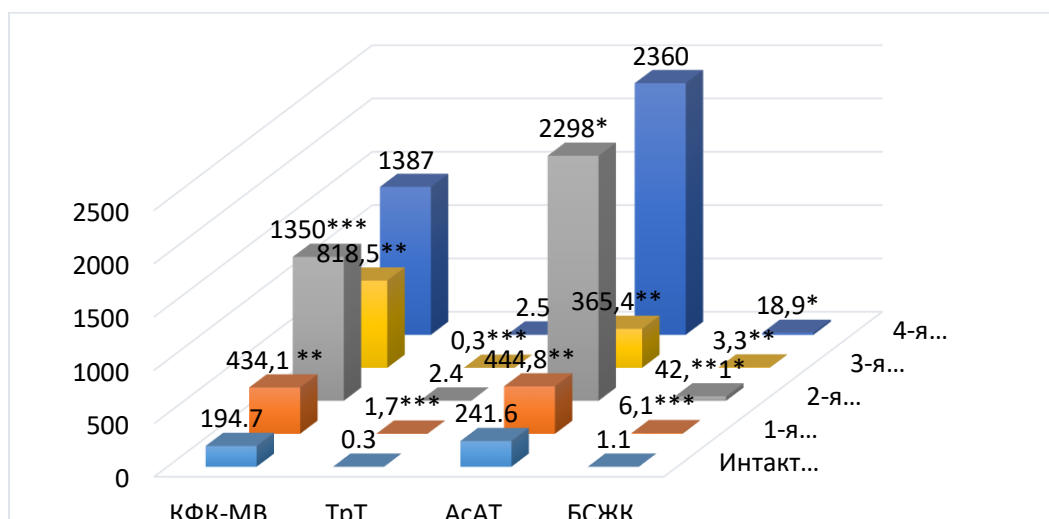


Рисунок 3.2.2 - Уровень биомаркеров повреждения миокарда в сыворотке крови контрольных и опытных крыс до и после моделирования некроза миокарда на фоне применения милдроната и плацебо на 3-й день нахождения в Туя-Ашу.

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

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 условиях высокогорья 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 условиям высокогорья уровень АсАТ в сыворотке крови интактных животных по сравнению с интактными животными в низкогорье, 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 интактными крысами в условиях высокогорья 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.

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

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

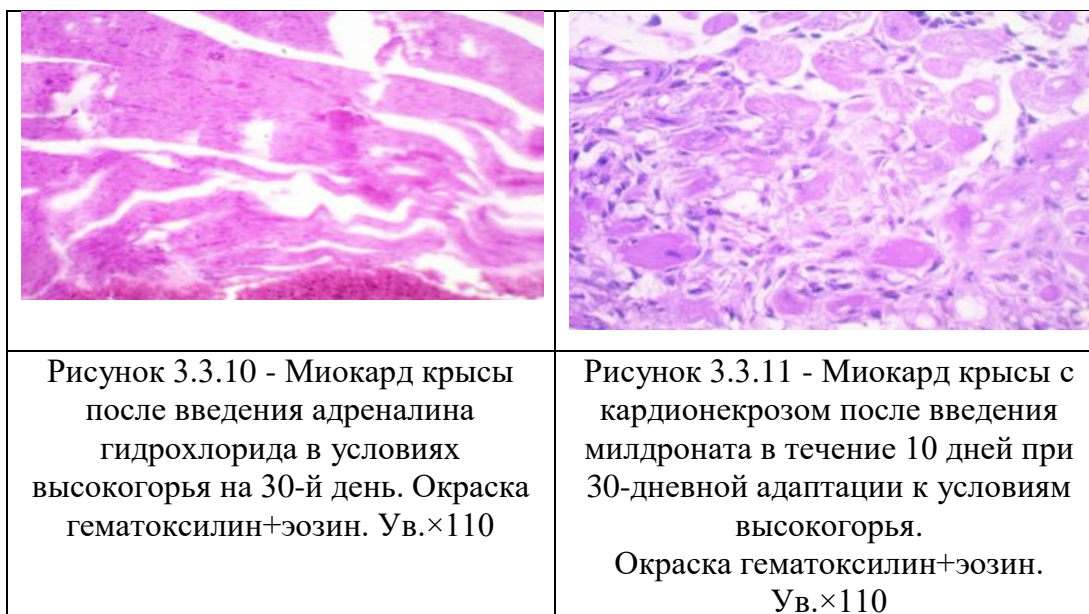
Морфологическое исследование миокарда у интактных крыс на 30-е сутки пребывания в условиях высокогорья показало, что структура миокарда не нарушена, обращает на себя внимание резко выраженные нарушения в микроциркуляторном русле: застой, стазы и небольшие очажки кровоизлияний в миокарде. В отдельных 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.

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 (рисунок 3.3.10).

Исследование миокарда крыс с экспериментальным кардионекрозом, 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 (рисунок 3.3.11).



Морфологическое исследование миокарда крыс, получивших плацебо продемонстрировало наличие значительного количества гипертрофированных кардиомиоцитов. В толще миокард – 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.

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

Динамика показателей уровня лактата в сыворотке крови экспериментальных животных исследуемых групп в разные сроки реадаптации представлена в табл. 3.4.2.

Таблица 3.4.2 - Уровень лактата в сыворотке крови контрольных и опытных крыс после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо в разные периоды реадаптации

Группа животных	Условия низкогогорья	Реадаптация на 3-и сутки	Реадаптация на 7-е сутки	Реадаптация на 30-е сутки
1 группа	1,56 ± 0,03	1,58 ± 0,02*	1,64 ± 0,02*	1,57 ± 0,04
2 группа	1,64 ± 0,02*	1,96 ± 0,02**	1,96 ± 0,01**	1,96 ± 0,009***
3 группа	1,56 ± 0,003**	1,60 ± 0,03*	1,60 ± 0,005**	1,57 ± 0,007***
4 группа	1,90 ± 0,006***	2,27 ± 0,1	2,18 ± 0,02	2,41 ± 0,01*

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.

Так, при реадаптации к условиям низкогогорья в крови у интактных крыс, по сравнению с интактными животными низкогогорья, 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 лактата 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 сравнялся 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 3-и сутки реадaptации животных в условиях низкогорья по сравнению с интактными животными в условиях низкогорья, 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 реадaptации 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 $p < 0,001$ (рисунок 3.4.2).

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 $p < 0,001$.

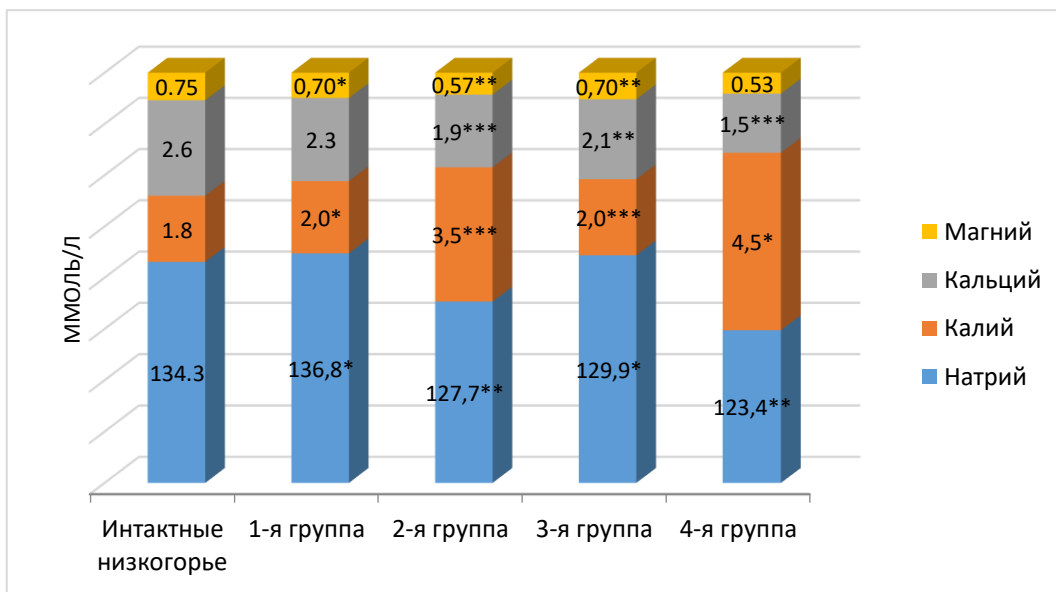


Рисунок 3.4.2 - Уровень электролитов в сыворотке крови контрольных и опытных крыс после моделирования некроза миокарда на 3-и сутки реадaptации с последующим применением милдроната и плацебо.

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 $p < 0,01$.

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

3.5.1. Динамика липидного спектра плазмы крови у крыс с моделированным кардионекрозом на фоне применения милдроната на 7-е реадaptации

На 7-е сутки реадaptации к низкогорью показатели липидного спектра крови достоверно отличались от показателей интактных животных в низкогорье (рисунок 3.5.2): 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 ($p < 0,003$).

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 $p < 0,001$ (рисунок 3.5.4).

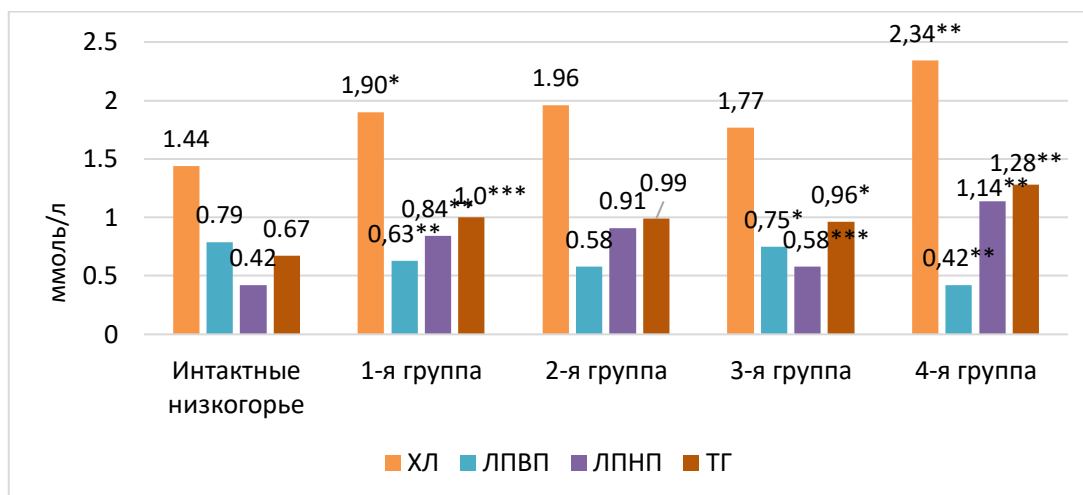


Рисунок 3.5.4 - Уровень фракций липидного спектра в сыворотке крови контрольных и опытных крыс до и после моделирования некроза миокарда с последующим применением милдроната и плацебо на 7-е сутки реадaptации.

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

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 реадaptации

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 $p < 0,001$.

Таким образом, уменьшение содержания кислорода приводит к ишемии тканей и активирует переход от окислительного метаболизма к анаэробному. В результате накопления лактата и ионов водорода нарушаются кислотно-щелочное состояние и энергетически зависимые процессы в клетке: мембранные ионные градиенты, функции ионных каналов и ионное равновесие. В результате «анаэробной деполяризации» ионы K^+ выходят из клетки, $NaCl$ и Ca^{2+} входят в клетку. Клеточное накопление ионов

приводит к формированию цитотоксического отека. Внутриклеточный избыток ионов Ca^{2+} также способствует образованию активных форм кислорода и развитию адреналинового стресса.

ВЫВОДЫ

1. У животных с моделированным некрозом миокарда уровень всех основных биомаркеров повреждения миокарда (креатинфосфокиназы-МВ, аспаратаминотрансферазы, белка, связывающего жирные кислоты, тропонина Т) достоверно повышался на 3-й день пребывания животных в условиях высокогорья, 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 снижались сывороточные значения уровня ионов натрия, кальция и магния, повышался 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, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и снижение уровня липопротеинов высокой плотности, 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, обусловленный избыточным образованием свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов, 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 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 (креатинфосфокиназы-МВ, аспаратаминотрансферазы, белка, связывающего жирные кислоты, тропонина Т) в разные периоды адаптации и реадаптации; оказывало нормализующее влияние на показатели обмена электролитов и соотношение проатерогенных (холестерина, липопротеинов низкой плотности) и антиатерогенных (липопротеинов высокой плотности) 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 адреналинового стресса на 3 сутки реадаптации, но при этом на 7 и 30 сутки реадаптации приводил к нормализации уровня малонового диальдегида 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 данные по оценке эффективности милдроната при экспериментальном катехоламиновом кардионекрозе в горах и при реадaptации к условиям низкогорья могут служить обоснованием для коррекции медикаментозных подходов в лечении патологии сердца в клинической высокогорной медицине.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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-бутиробетаина 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 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

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

Ключевые слова: высокогорье, адаптация, реадaptация, 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 реадaptации 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.