

УДК 57.08:612.084:616.127

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКТОВ
ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
У ЖИВОТНЫХ С КАТЕХОЛАМИНОВЫМ КАРДИОНЕКРОЗОМ
ПРИ КРАТКОСРОЧНОЙ АДАПТАЦИИ
НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ МИЛДРОНАТА**

Таалайбекова М.Т., Махмудова Ж.А.

*Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек,
e-mail: meka_0694@mail.ru*

Авторами исследовались следующие показатели липидного обмена: липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ), общий холестерин (ХЛ), после моделирования катехоламинового повреждения миокарда, а также после введения милдроната и плацебо. Установлено, что у животных с экспериментальным катехоламиновым кардионекрозом наиболее выраженные изменения показателей количественного содержания фракций липидного спектра в сыворотке крови регистрировались на 3-и сутки адаптации животных к условиям высокогорья. Поскольку многие аспекты кардиопротективного действия мeldonия остаются малоизученными и дискуссионными, представляет интерес изучить влияние милдроната на липидный спектр плазмы крови у крыс с катехоламиновым кардионекрозом в условиях краткосрочной адаптации. Проведенные нами эксперименты продемонстрировали, что пероральное введение милдроната в течение 10 дней крысам с моделированным кардионекрозом приводило к снижению уровня ХЛ, ЛПНП, ТГ и повышению уровня ЛПВП при экспериментальном катехоламиновом поражении миокарда на 3-и сутки адаптации к условиям высокогорья. У крыс с моделированным кардионекрозом, получивших плацебо, на 3-и сутки адаптации отмечалось дальнейшее ухудшение показателей: уровень ХЛ, ЛПНП увеличился; уровень ЛПВП снизился; уровень ТГ также был повышен. Описанные изменения липидного спектра крови экспериментальных животных произошли вследствие воздействия факторов стресса на большой высоте.

Ключевые слова: высокогорье, адреналин, некроз миокарда, липидный обмен, милдронат, холестерин, липопротеины, триглицериды

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF LIPID METABOLISM PRODUCTS
IN BLOOD SERUM IN ANIMALS WITH CATECHOLAMINE
CARDIONECROSIS IN SHORT-TERM ADAPTATION
IN THE BACKGROUND OF MILDRONATE APPLICATION**

Taalaybekova M.T., Makhmudova Zh.A.

Kyrgyz state medical academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, e-mail: meka_0694@mail.ru

The authors studied the following parameters of lipid metabolism: HDL, LDL, triglycerides, total cholesterol after modeling of catecholamine myocardial injury, as well as after the administration of mildronate and placebo. It was found that in animals with experimental catecholamine cardioneclerosis, the most pronounced changes in the parameters of the quantitative content of lipid spectrum fractions in blood serum were recorded on the 3rd day of adaptation of animals to high mountains conditions. Since many aspects of the cardioprotective effect of meldonium remain poorly studied and controversial, it is of interest to study the effect of mildronate on the lipid spectrum of blood plasma in rats with catecholamine cardioneclerosis under conditions of high mountains. Our experiments demonstrated that oral administration of mildronate for 10 days to rats with experimental catecholamine myocardial necrosis led to a decrease in the level of CL, LDL, TG, and an increase in HDL levels in experimental catecholamine myocardial damage on the 3rd day of adaptation to high mountains conditions. In rats with simulated cardioneclerosis who received placebo, on the 3rd day of adaptation, further determination of indicators was noted: the level of CL, LDL increased; the level of HDL decreased; the TG level was also increased. The described changes in the lipid spectrum of the blood of experimental animals occurred as a result of exposure to stress factors at high altitude.

Keywords: high mountains, adrenaline, myocardial necrosis, lipid metabolism, mildronate, cholesterol, lipoproteins, triglycerides

При акклиматизации к высокогорным районам под влиянием недостаточности кровообращения и биоклиматических факторов развивается ряд адаптационных реакций, направленных на сохранение физиологического баланса в организме животных и человека. Гомеостаз означает наличие у организмов сложных приспособитель-

ных реакций, направленных на устранение или ограничение факторов, способствующих нарушению функции биологической организации. Это понятие отражает способность организма поддерживать жизненно важные функции в оптимальном режиме [1]. Понижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе ухудшает

процесс диффузии газов из альвеолярного воздуха в кровь. Вследствие этого насыщение и напряжение кислорода в артериальной крови падает, что ведет к последующим биохимическим сдвигам во внутренней среде организма. Эти изменения являются «чрезвычайными сигналами тревоги» для интерорецепторов, особенно хеморецепторов. Сигналы, посылаемые рецепторами с рефлексогенных полей, достигают соответствующих центров вегетативной корреляции. Происходит их тоническое возбуждение. При этом резко возрастает активность симпатической нервной системы.

Краткосрочная адаптация – это приспособительная реакция организма на чрезвычайные раздражители высокогорного климата как на стрессирующий фактор с целью компенсации возникающих в организме отклонений от равновесного состояния. Механизмы стрессорного ответа направлены на устранение или ограничение факторов, способствующих нарушению функции биологической организации. Это понятие отражает способность организма поддерживать жизненно важные функции в оптимальном режиме. При этом в организме и его системах возникают непрекращающиеся функциональные и морфологические сдвиги, которые являются жизненно необходимой, целесообразной реакцией и передаются по наследству и характеризуются изменчивостью [2].

Избыток катехоламинов (особенно адреналина) в миокарде обуславливает развитие кардиотоксического эффекта. Он является результатом следующих процессов: 1) чрезмерного повышения расхода кислорода и субстратов обмена веществ в связи с положительным хроно- и инотропными эффектами катехоламинов и значительным возрастанием работоспособности миокарда; 2) снижения энергопродуцирующих процессов и в связи с этим «непроизводительного расхода» кислорода и субстратов окисления. Последнее обусловлено повреждением мембранного аппарата кардиомиоцитов; инактивацией их ферментных систем (тканевого дыхания, гликолиза, пентозофосфатного шунта). Мембраны и ферменты альтерируются свободными радикалами, продуктами нарушенного метаболизма и свободнорадикального перекисного окисления липидов, образование которых стимулируют катехоламины, а также активированными гидролазами лизосом; разобщением процесса окислительно-фосфорилирования, избытком высших жирных кислот и ионов кальция, накапливающихся в кардиомиоцитах, в том числе

в их митохондриях под влиянием катехоламинов; 3) уменьшением (в сравнении с потребным) объема коронарного кровотока.

Липиды играют важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо общепризнанной структурной функции липидов – образование бислоев клеточных мембран, липиды могут также действовать как сигнальные молекулы и вторичные молекулы-мессенджеры, которые участвуют в передаче сигналов рецепторов, связанных с G-белками. Избыток «плохих» видов липидов также может способствовать прогрессированию заболеваний сердца. Диеты с высоким содержанием жиров и холестерина, принятые в западных странах, способствуют развитию сердечно-сосудистых факторов риска, таких как гиперлипидемия и гиперхолестеринемия. Высокий уровень этих циркулирующих липидов может привести к накоплению липидных бляшек на стенках артерий (атеросклероз).

В последнее время в медицине интенсивно развивается «метаболическое» направление, целью которого является анализ нарушений клеточного метаболизма при сердечно-сосудистых патологиях.

Показано, что спектр заболеваний, при которых мелдоний демонстрирует свои разноплановые положительные эффекты, очень широкий. Наряду с гемодинамическим и метаболическими эффектами он обладает нейрорегуляторным и нейроадаптогенным действием, что позволяет рассматривать его как препарат «узловой», или наднормозологической фармакотерапии [3].

В условиях недостатка кислорода в крови и тканях милдронат восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта энергии (АТФ); одновременно с этим усиливает процесс окисления глюкозы, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения уровня карнитина усиленно образуется гамма-бутиробетанин, который обладает сосудорасширяющим эффектом [4].

С развитием методов доказательной медицины и созданием профессиональными сообществами врачей клинических руководств и рекомендаций по ведению пациентов обострились дискуссии об эффективности и безопасности проведения медикаментозной терапии с использованием ЛПИ метаболического действия. Несмотря на широкое использование мелдония, доступно лишь несколько клинических исследований или клинических испытаний его эффективности и безопасности [5].

В исследованиях, оценивающих мельдоний, использовались разные схемы лечения и разные критерии оценки, препарат оценивался разными категориями пациентов. Основные направления использования данного препарата – ИБС, энцефалопатии различного генеза. Все опубликованные результаты исследований свидетельствуют о тех или иных положительных эффектах мельдония. Во многих публикациях оценка эффекта во многом основана на субъективных ощущениях пациента, которые ассоциированы с качеством жизни, обусловленным здоровьем, и которым придают не меньшее (чем увеличение продолжительности жизни) значение в последние десятилетия.

Как известно, даже по поводу детально изученных лекарственных препаратов периодически возникают дискуссии о соотношении польза/вред при применении их в клинической практике. Поэтому совершенно естественно, что для решения вопроса об эффективности и безопасности применения тех или иных недостаточно хорошо изученных лекарств необходимо проведение дополнительных исследований.

Цель исследования – изучение показателей липидного обмена в сыворотке крови у крыс до и после искусственного повреждения миокарда в условиях низкогорья и на 3-й день адаптации к горному климату с последующим 10-дневным лечением препаратом милдронат.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проводились на лабораторных крысах-самцах в возрасте 3-4 месяцев массой 200-300 г. в условиях низкогорья (в Межотраслевом учебно-научном центре биомедицинских исследований Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, 720 м над уровнем моря), и на 3-и сутки пребывания животных в условиях высокогорья (перевал Тоо-Ашуу, 3200 м над уровнем моря) до и после искусственного повреждения миокарда.

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 [6]. Крысы содержались в условиях сбалансированного питания.

В условиях низкогорья и на 3-и сутки пребывания животных в условиях высоко-

горья животные были разделены на следующие группы:

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

Катехоламиновые некрозы у экспериментальных животных провоцировались одноразовым внутривенным введением 0,1%-ного раствора адреналина гидрохлорида в дозе 0,025 мг/кг массы тела в условиях низкогорья и в дозе 0,015 мг/кг массы тела в условиях высокогорья [7; 8].

До и после моделирования катехоламинового повреждения миокарда, а также после введения милдроната и плацебо исследовались следующие показатели липидного обмена: ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, общий холестерин на настольном биохимическом автоанализаторе RESPONS 920 фирмы DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Германия.

При проведении исследований использовался мельдоний в виде капсул под торговым наименованием «Милдронат», производства латвийской компании «Гриндекс». Содержимое капсул «Милдронат» и плацебо – порошкообразную массу в дозе, рассчитанной для каждой особи, смешивали с водой и вводили крысам внутрь с помощью металлического аграватического зонда через 2 часа после введения адреналина. Экспериментальных животных содержали в клетках в виварии МУНЦ БМИ «КГМА им. И.К. Ахунбаева»; кормили через 4 часа после введения милдроната и плацебо, в питье воды не ограничивали.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS 16.0. Данные представлены в виде среднего значения \pm средняя статистическая ошибка (Independent Samples T-Test). За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Ранее в проведенных нами исследованиях в условиях низкогорья у животных с моделированным некрозом миокарда отмечалось возрастание уровня ХЛ ($p < 0,1$), фракций ЛПНП ($p < 0,01$), ТГ ($p < 0,001$). Кроме того, было отмечено уменьшение уровня фракций ЛПВП при $p \leq 0,003$.

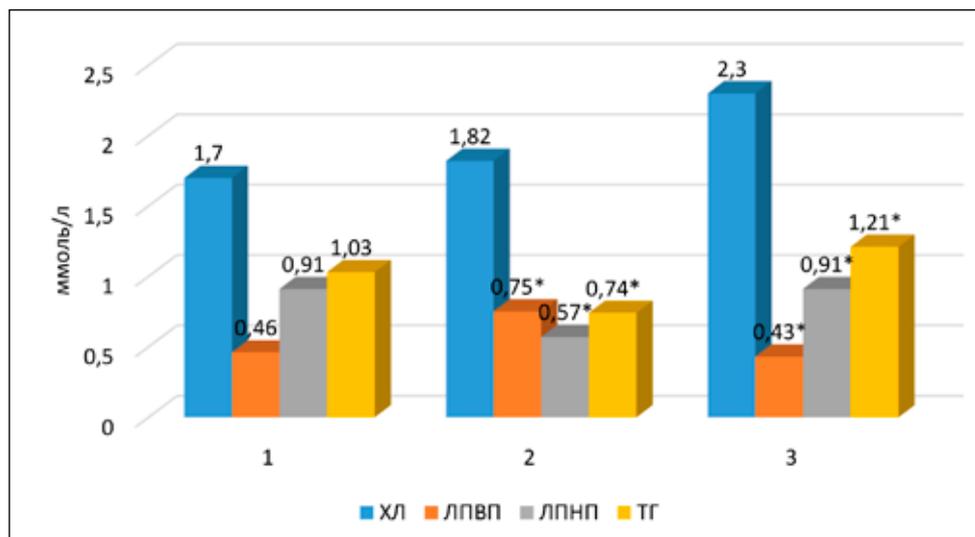


Рис. 1. Показатели (среднее значение) фракций липидного спектра сыворотки крови после искусственного повреждения миокарда с последующим применением милдроната и плацебо в условиях низкогогорья

* – $p < 0,05$ при сравнении 2-й группы с 1-й группой; 3-й группы с 1-й группой

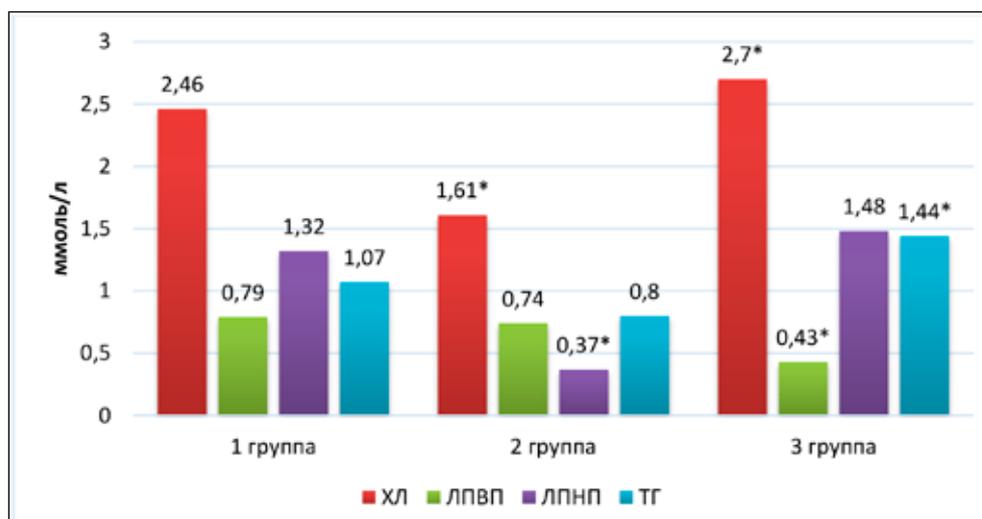


Рис. 2. Показатели (среднее значение) фракций липидного спектра сыворотки крови опытных крыс на 3-й день пребывания в Туя-Ашуу

* – $p < 0,05$ при сравнении 2-й и 3-й групп с 1-й группой.

После лечения 2-й группы животных милдронатом в сыворотке крови наблюдалось возрастание уровня ХЛ с $1,7 \pm 0,1$ до $1,82 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,3$), ЛПВП с $0,46 \pm 0,08$ до $0,75 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,04$). Также было отмечено снижение уровня ЛПНП с $0,91 \pm 0,1$ до $0,57 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,03$), ТГ с $1,03 \pm 0,02$ до $0,74 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,001$).

У крыс с кардионекрозом, получавших плацебо, отмечалось ухудшение липидно-

го спектра крови: уровень ХЛ увеличился с $1,7 \pm 0,1$ до $2,3 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,001$); уровень ЛПВП незначительно снизился с $0,46 \pm 0,08$ до $0,43 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,7$); уровень ЛПНП остался без изменений ($p \leq 0,9$); уровень ТГ повысился с $1,03 \pm 0,02$ до $1,21 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$). Описанные изменения свидетельствуют о появлении ишемических очагов в миокарде экспериментальных животных.

В крови у крыс с искусственным повреждением миокарда на 3-й день адаптации к условиям горного климата демонстрировалось увеличение уровня ХЛ ($p < 0,007$) и фракций ЛПНП ($p < 0,005$). Уровень ТГ увеличился статистически незначимо ($p < 0,3$), а уровень фракций ЛПВП достоверно повысился ($p < 0,7$) [9].

У животных с кардионекрозом, пролеченных милдронатом, наблюдалось уменьшение уровня ХЛ с $2,46 \pm 0,08$ до $1,61 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,001$); ЛПНП с $1,32 \pm 0,07$ до $0,37 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,001$). Также было отмечено снижение уровня ЛПВП с $0,79 \pm 0,08$ до $0,74 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,6$); ТГ с $1,07 \pm 0,02$ до $0,80 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,003$) (рис. 2).

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

Закключение

Таким образом, у животных с экспериментальным катехоламиновым повреждением миокарда наиболее выраженные изменения показателей количественного содержания фракций липидного спектра в сыворотке крови регистрировались на 3-и сутки адаптации животных к особенностям высокогорного климата.

Известно, что понижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе ухудшает процесс диффузии газов из альвеолярного воздуха в кровь. Вследствие этого насыщение и напряжение кислорода в артериальной крови падает, что ведет к последующим биохимическим сдвигам во внутренней среде организма. Увеличение производительности сердца не является беспредельным, поэтому не-

адекватная нагрузка на сердечную мышцу отрицательно сказывается на организме человека и животных. Для обеспечения увеличивающейся при стрессе кислородной потребности, увеличения кровоснабжения работающих органов и тканей большую роль играет метод фармакологической поддержки организма на клеточном уровне.

Проведенное экспериментальное контролируемое исследование по изучению перорального десятидневного введения милдроната крысам с экспериментальным адреналиновым кардионекрозом на 3-й день адаптации к высокогорью показало, что изучаемый препарат оказывал нормализующее влияние на соотношение проатерогенных (ХЛ, ЛПНП) и антиатерогенных (ЛПВП) фракций липидов крови.

Список литературы

1. Selye, H. Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rats. *Angiology*. 1960. No. 11. P. 398-407.
2. Солкин, А. А. Основные механизмы формирования защиты головного мозга при адаптации к гипоксии // *Вестник Витебского ГМ*. 2012. Т. 11. № 1. С. 6-14.
3. Недогада, С.В. Мельдоний как наднормозологический препарат // *Consilium Medicum*. 2020 (22). № 5. С. 57-61. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200208.
4. Dambrova M. Pharmacological effects of meldonium: biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. *Pharmacol Res*. 2016. Vol. 113. P.771-780.
5. Schobersberger W., Dünnwald T., Gmeiner G., Blank C. Story behind meldonium—from pharmacology to performance enhancement: a narrative review. *British Journal of Sports Medicine*. 2017. No. 51(1). P. 22-25. DOI: 10.1136/bjsports-2016-096357.
6. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях ETS N 123 (Страсбург, 18 марта 1986 г.) [Электронный ресурс] URL: <https://base.garant.ru/4090914/> (дата обращения: 20.03.2022).
7. Вебер В.Б. Воздействие больших и малых доз адреналина на ремоделирование миокарда левого и правого желудочков сердца крыс линии Вистар в хроническом эксперименте // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 1. С. 258-264.
8. Махмудова Ж.А. Моделирование катехоламинового некроза миокарда у кроликов в условиях высокогорья // *Academy*. 2016. №1 (4). С. 1-7.
9. Таалайбекова М.Т., Махмудова Ж.А., Баатырова Н.Ж. Состояние липидного обмена, каталазы и малонового диальдегида в крови у животных с адреналиновым некрозом миокарда в условиях высокогорья // *Наука, новые технологии и инновации Киргизстана*. 2021. № 7. С. 55-59.