

5. Данилаво Л.А. Анализ крови и мочи. Салит-Медкнига, 2000.-128 с.
6. Дмитриев, А.Д. Биохимия: Учебное пособие / А.Д. Дмитриев, Е.Д. Амбросьева. - М.: Дашков и К, 2013. - 168 с.
7. Ершов, Ю.А. Общая биохимия и спорт: Учебное пособие / Ю.А. Ершов. - М.: МГУ, 2010. - 368 с.
8. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. - М.; Элиста: АПП «Джангар», 2001. - 216 с.
9. Куваева И.Б. Обмен веществ в организме и кишечная микрофлора.-М.,1976.- 367 с.
10. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: Пер.с англ. - М: Мир, 1993.- Т.1. - 384 с; Т.2. - 415 с.
11. Маршал В.Дж. Клиническая биохимия: Пер. с англ.- М.;СПб.:БИНОМ; Невский дмалект, 2000 -368 с.
12. Меньшикова В.В.Лабораторные методы исследования в клинике, 1987.- 368 с.
13. Наточин Ю.В., Немцов В.И., Эмануэль В.Л. Биохимия крови и диагностика СПб., 1993. - 149 с.
14. Ноздрачева А.Д. Физиология человека.- М. 1991.- 458 с.
15. Саркисов Д.С. Общая патология человека.- М.,2001.-342 с.
16. Таганович, А.Д. Патологическая биохимия: Монография / А.Д. Таганович. -М.:БИНОМ, 2013.-448с.
17. Федоров Б.М. Стресс и система кровообращения. М. : Медицина, 2000.- 325 с.
18. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Мясоедов И.В. Клиническая биохимия / Учебное пособие для студентов.- М., 2002. - 504 с.
19. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека.- М. : Мир, 1996.-257 с.

УДК 612.084+616.127

---

**ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕКРОЗА МИОКАРДА У ЖИВОТНЫХ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ МИЛДРОНАТА ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОМ ПРЕБЫВАНИИ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕАДАПТАЦИЕЙ К НИЗКОГОРЬЮ**

---

DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2021.2.82.1216

*Таалайбекова Мээрим Таалайбековна*  
аспирант кафедры биохимии с курсом общей  
и биоорганической химии. А.Дж. Джумалиева;

*Махмудова Жылдыз Акматовна*  
доктор биологических наук,

заведующая кафедрой биохимии с курсом общей  
и биоорганической химии им. А.Дж. Джумалиева;

*Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,*  
кафедра биохимии с курсом общей  
и биоорганической химии. А.Дж. Джумалиева  
Бишкек, Кыргызская Республика

**АННОТАЦИЯ**

Установлено, что пероральное введение милдроната экспериментальным животным с моделированным катехоламиновым повреждением миокарда в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней, как в условиях краткосрочной адаптации, и при реадaptации предотвращает ишемизированную зону миокарда от некроза, оказывает цитопротекторное влияние в случае поражений миокарда, обусловленных адреналином и норадреналином.

**Ключевые слова:** милдронат, высокогорье, адаптация, реадaptация, катехоламины, кардиоспецифические маркеры, некроз миокарда.

По прогнозам экспертов ВОЗ, в 2030 г. заболевания сердечно-сосудистой системы — преимущественно ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт — станут причиной смерти более 23 миллион человек. Учитывая вышеприведенные статистические данные, становится понятным, что оптимальная стратегия лечения этих заболеваний становится приоритетной целью медицинской общественности [1].

В последние годы применение лекарственных средств с метаболическим механизмом действия по праву занимает важное место в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, которые продолжают оставаться основной причиной смертности населения в Кыргызстане.

Между тем, в связи с освоением высокогорных районов, усилившейся миграцией населения, большой контингент людей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы может подвергнуться риску, связанному с пребыванием в горах или после спуска после пребывания в условиях высокогорья.

В условиях гипоксии процессы ишемического повреждения миокарда усугубляются под влиянием повышенного выброса катехоламинов при физическом и эмоциональном напряжении, которые активизируют свободнорадикальное окисление жирных кислот с накоплением промежуточных продуктов (ацил-коэнзима А, ацилкарнитина), которые повреждают клеточную мембрану и блокируют доставку АТФ

к органеллам клетки из митохондрий. Это приводит к апоптозу (гибели) клеток [14]. Для предотвращения этого процесса необходимо либо улучшить их кровоснабжение, либо ограничить синтез карнитина как основного фактора, определяющего интенсивность использования длинноцепочечных жирных кислот.

Следовательно, необходимым становится поиск путей и способов медикаментозной терапии, так как действие многих фармакологических препаратов в условиях горного климата проявляется специфически [2,3,4,5].

Из современных препаратов с широким спектром действия наше внимание привлек милдронат. Активным веществом в милдронате является мельдоний- это метаболическое средство, приводящее в норму энергетический метаболизм клеток.

Милдронат принадлежит к группе так называемых цитопротекторов/антигипоксантов, обеспечивающих защиту и энергоснабжение различных клеток организма, способных восстанавливать в ишемизированной ткани миокарда метаболические процессы [6,7,8].

Механизм действия заключается в снижении скорости биосинтеза карнитина из его предшественника — гамма-бутиробетаина. Это приводит к снижению карнитин - опосредованного транспорта длинноцепочечных жирных кислот через мембраны. Частичная блокада окисления жирных кислот включает альтернативную систему производства энергии — окисление глюкозы, которая значительно эффективнее использует кислород для синтеза АТФ. С другой стороны, накопление гамма-бутиробетаина стимулирует биосинтез оксида азота (NO) [13], что приводит к нормализации функционального состояния эндотелия и, соответственно, к нормализации сосудистого тонуса (сосудорасширяющее действие милдроната), снижению агрегации тромбоцитов [15].

В доступной нам литературе мы нашли единичные работы, где исследовались особенности течения патологии сердечно-сосудистой системы при реадaptации к высокогорью [9,10,11], также в доступной нам литературе, мы не встретили исследований в плане изучения эффективности милдроната в профилактике и лечения инфаркта миокарда, проведенных в условиях высокогорья и при реадaptации к высокогорью.

**Цель:** определить изменения уровня кардиоспецифических маркеров у животных с моделированным катехоламиновым некрозом миокарда в условиях высокогорья и при реадaptации к высокогорью на фоне применения милдроната.

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты проводились на лабораторных крысах массой 200-300 грамм на 3-и сутки пребывания в условиях высокогорья (п. Туя-Ашу, 3200 м над уровнем моря) и 7-е сутки после перемещения их на равнину (г. Бишкек, 720 м над уровнем моря).

Животные были разделены на 6 групп: **1-я группа** - интактные животные в условиях низкогорья, **2-я группа** - животные с моделированным некрозом миокарда с последующим 10-дневным пероральным введением милдроната в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки на 3-и сутки в условиях высокогорья, **3-я группа** - животные, которые получали милдронат через 2 часа после введения адреналина на 3-и сутки реадaptации в течение 10-ти дней перорально в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в условиях высокогорья, **4-я группа** - животные, получившие перорально милдронат в дозе 50 мг/кг массы тела после введения адреналина на 7-е сутки в условиях низкогорья (реадaptация) животные.

Катехоламиновый некроз провоцировался однократным внутрибрюшинным введением адреналина 0,25 мг/ кг массы тела в условиях низкогорья [12] и 0,15 мг/кг массы тела в условиях высокогорья.

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

Определялись биохимические маркеры поражения миокарда: белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК), креатинфосфокиназа (КФК- МВ), тропонин Т (ТрТ), аспаратаминотрансфераза (АсАТ).

Кардиоспецифические маркеры в крови у лабораторных животных были определены до и после введения милдроната на 3-и сутки пребывания в высокогорье, и на 3-и, 7-е сутки в условиях низкогорья (реадaptация).

#### **Результаты исследований и их обсуждение.**

Ранее нами было выявлено, что уровень КФК-МВ, ТрТ, АсТ в крови животных на 3-и сутки перемещения в условия высокогорья были достоверно повышены, по сравнению с животными в условиях низкогорья.

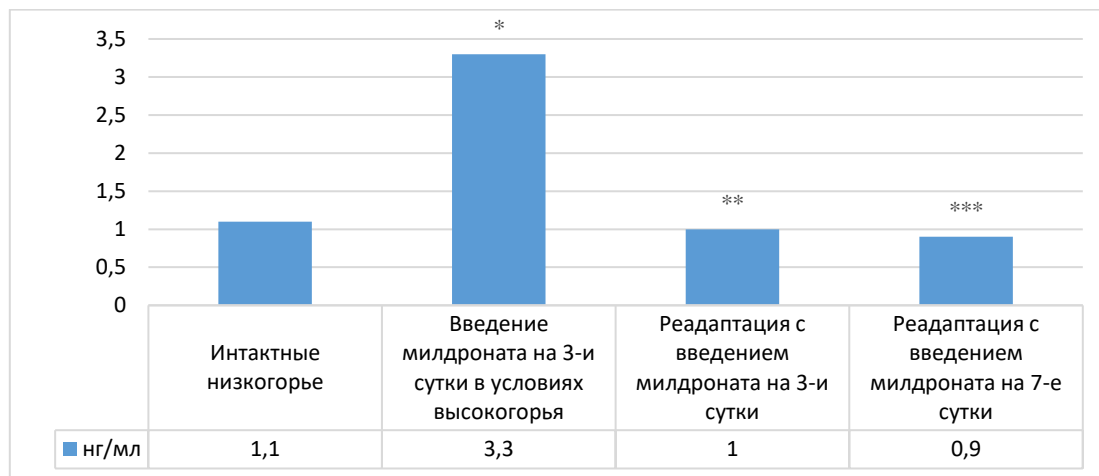
Также было выявлено, что уровень этих маркеров были значительно увеличен после моделирования некроза миокарда. Также полученные результаты показали, что количество исследуемых маркеров были достоверно снижены при реадaptации на 3-и сутки до введения адреналина, и соответственно повышены после моделирования катехоламинового некроза миокарда [11].

В ходе исследований был проанализирован уровень биохимических маркеров миокарда у крыс с моделированным некрозом миокарда с дальнейшим лечением милдроната на высоте 3200 м (перевал Туя-Ашу) на 3-и сутки пребывания в горах, а также на 3-и и 7-е сутки после спуска животных в низкогорье (760 м над у.м., г. Бишкек).

Следует отметить, что уровень БСЖК после введения милдроната на фоне смоделированного некроза миокарда у животных 2-ой группы, был достоверно снижен с  $42,1 \pm 3,4$  до  $3,3 \pm 0,1$  нг/мл, при  $p \leq 0,01$ , но не приблизился к нормальным значениям ( $1,1 \pm 0,02$ ). Уровень данного маркера снизился на 3-е сутки реадaptации с введением милдроната на фоне катехоламинового некроза

миокарда у 3-й группы животных с  $1,1 \pm 0,02$  до  $1,0 \pm 0,04$  нг/мл, при  $p \leq 0,01$ . После 10-дневного перорального введения милдроната, животным с моделированным некрозом миокарда 4-ой группы,

показатель уровня исследуемого маркера был снижен с  $1,1 \pm 0,02$  до  $0,9 \pm 0,06$  нг/мл, при  $p \leq 0,08$ , на 2 единицы по сравнению с интактной группой. (рис.1)



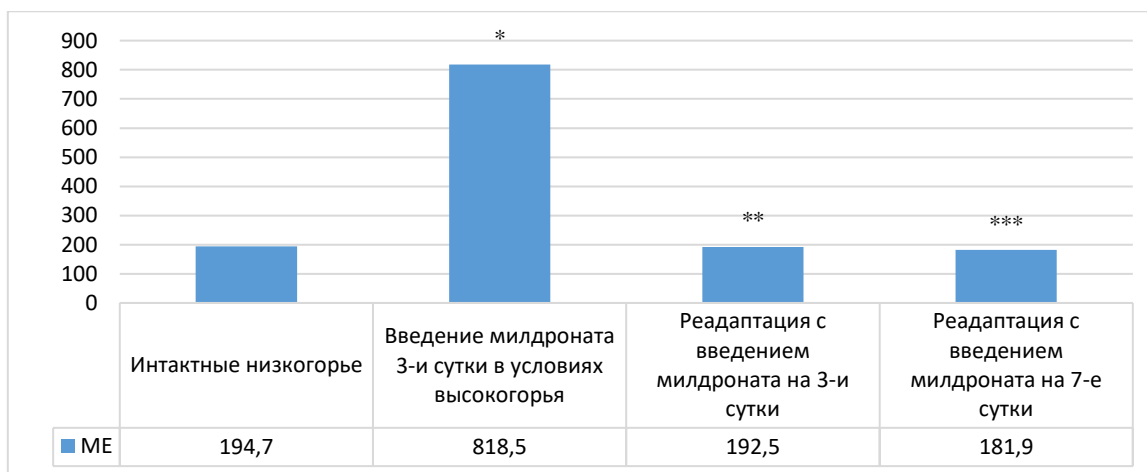
Примечание: \* $p \leq 0,001$ ; \*\* $p \leq 0,01$ ; \*\*\* $p \leq 0,08$

(вычислялось при сравнении с животными интактной группы)

Рис.1. Динамика уровня маркера БСЖК (нг/мл) в сыворотке крови животных до и после применения препарата на фоне моделирования некроза миокарда в условиях адаптации и реадаптации

Было выявлено, что количество КФК-МВ после введения милдроната на фоне смоделированного некроза миокарда у животных 2-ой составил  $818,5 \pm 9,5$  МЕ. Уровень данного маркера снизился на 3-е сутки реадаптации с введением милдроната на фоне катехоламинового некроза миокарда у 3-й группы животных был снижен с  $194,7 \pm 1,7$  до  $192,5 \pm 4,0$  МЕ, при  $p \leq 0,1$ .

А после 10-дневного перорального введения милдроната, животным с моделированным некрозом миокарда 4-ой группы, показатель уровня исследуемого маркера был снижен с  $194,7 \pm 1,7$  до  $171,9 \pm 4,5$  МЕ, при  $p \leq 0,002$ , по сравнению с интактной группой. (рис.2)



Примечание: \* $p \leq 0,01$ ; \*\* $p \leq 0,1$ ; \*\*\* $p \leq 0,002$

(вычислялось при сравнении с животными интактной группы)

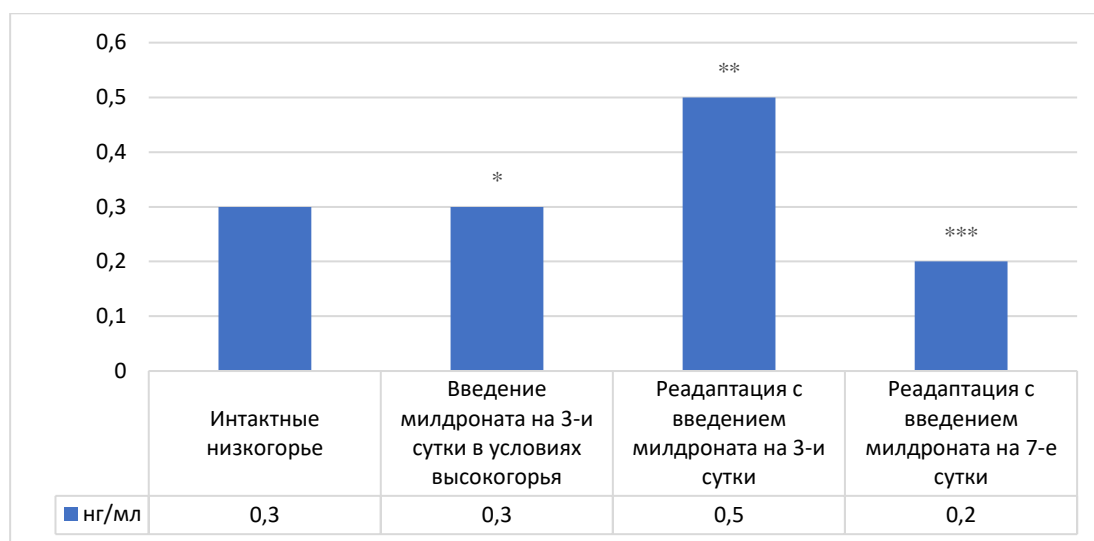
Рис. 2. Показатели уровня КФК-МВ (МЕ) в сыворотке крови животных до и после применения препарата на фоне моделирования некроза миокарда в условиях адаптации и реадаптации

Уровень тропонина в крови у животных 3-й группы был завышен с  $0,3 \pm 0,06$  до  $0,5 \pm 0,06$  нг/мл по сравнению с животными 1-ой группы,  $p \leq 0,3$ . Также при введении милдроната животным с моделированным некрозом миокарда на 7-е сутки реадаптации отмечалось снижение данного маркера с  $0,3 \pm 0,06$  до  $0,2 \pm 0,05$ , при  $p \leq 0,001$ .

Исследование уровня аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови крыс после введения препарата на фоне моделированного некроза миокарда при реадаптации на 3-и сутки показало, что его количество достоверно снизилось с  $365,4 \pm 17,7$  до  $311,2 \pm 10,4$  ед/л. У животных после введения препарата на фоне моделированного некроза

миокарда при реадaptации на 7-е сутки наблюдалось достоверное снижение уровня АСТ в

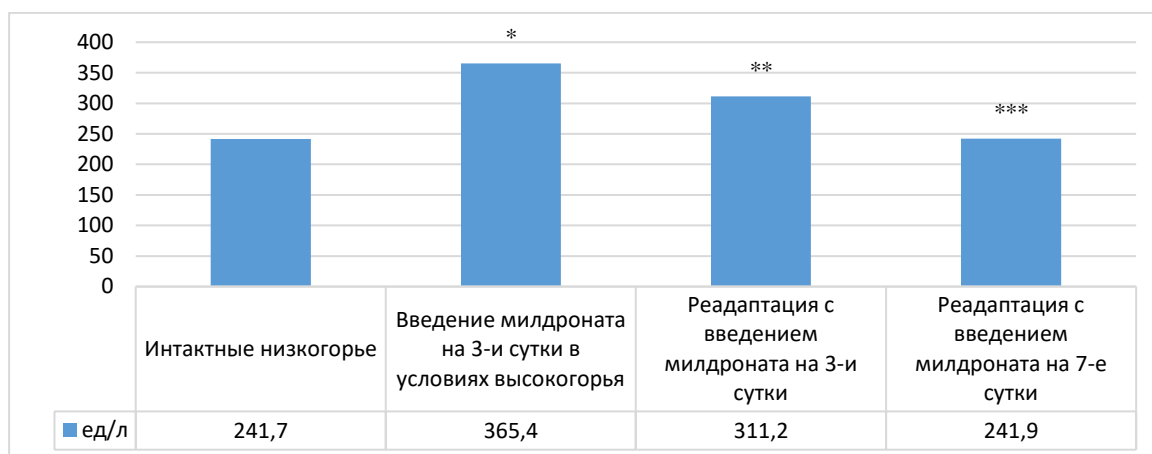
сыворотке крови с  $311,2 \pm 10,4$  до  $241,9 \pm 5,2$  ед/л, и приблизился к норме (1-я группа), при  $p \leq 0,01$ .



Примечание: \* $p \leq 0,6$ ; \*\* $p \leq 0,3$ ; \*\*\* $p \leq 0,001$

(вычислялось при сравнении с животными интактной группы)

Рис.3. Динамика уровня ТрТ (нг/мл) в крови животных до и после введения милдроната на фоне моделирования некроза миокарда в условиях адаптации и реедаптации



Примечание: \* $p \leq 0,02$ ; \*\* $p \leq 0,05$ ; \*\*\* $p \leq 0,01$

(вычислялось при сравнении с животными интактной группы)

Рис.4. Изменение уровня АСТ (ед/л) в крови лабораторных крыс до и после 10-дневного введения милдроната на фоне моделирования некроза миокарда в условиях адаптации и реедаптации

Таким образом, пероральное введение милдроната экспериментальным животным с моделированным катехоламиновым повреждением миокарда в дозе 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 10 дней, как в условиях краткосрочной адаптации, и при реедаптации предотвращает ишемизированную зону миокарда от гибели и прогрессирование некроза сердечной мышцы, оказывает цитопротекторное влияние и в случае поражений миокарда, обусловленных адреналином и норадреналином, что и подтверждают результаты многих экспериментов [15,16].

#### Список литературы

1. Кочуев Г. И. Клинические, гемодинамические и метаболические эффекты милдроната GX у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне сахарного

диабета 2-го типа // Новости медицины и фармации, 2013.- С. 3-5.

2. Нанаева М. Т. Фармакодинамика некоторых сердечных, сосудисторасширяющих и противоаритмических средств в условиях высокогорья Киргизии // Фрунзе, 1975. – С. 27.

3. Миррахимов, М.М. Высокогорная кардиология: очерки – Фрунзе: Кыргызстан, 1984. С. 315.

4. Алдашев, А.А. Рецепция, внутриклеточная сигнализация и гипоксические белки при высотной легочной артериальной гипертензии. – Бишкек, 1999. С. 287.

5. Махмудова Ж. А. Течение катехоламинового кардионекроза у животных, акклиматизированных к высокогорью, на фоне монотерапии атенололом и в комбинации

атенолола с коэнзимом Q10 // Проблемы современной науки и образования, 2016. С. 54-59.

6. Калвиньш И.Я. Новые патогенетические факторы развития и возможные подходы к лечению атеросклероза//Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013;12(5): С. 87-90.

7. Романенко А.А. Влияние милдроната «мельдония» на восстановительный процесс после физической нагрузки / Международные журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2016. – № 11-4. С. 763-765.

8. Дзерве В. Я., Поздняков Ю. М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом // Российский кардиологический журнал 2011. № (1). С. 49-55.

9. Захаров Г.А., Филипченко Е.Г., Горохова Г.И. Влияние панангина на устойчивость сердца к фибрилляции и электролитный состав тканей у животных с гипотрофией миокарда в условиях высокогорья и при реадaptации // Наука и новые технологии, 2010. № 3. С.116-119.

10. Зарифьян А.Г., Бебинов Е.М., Гуди С.М., Айтиалиева Р.Р. Гемограмма и высотная устойчивость лабораторных крыс в период реадaptации к низкогорью // Ульяновский медико-биологический журнал. 2014. № 2. С.125.

11. Махмудова Ж., А., Айдарбекова З. М., Таалайбекова М.Т., Кенешов Ж. Т. Изменения

кардиоспецифических ферментов и морфологии кардиомиоцитов у животных с катехоламиновым некрозом миокарда при краткосрочной адаптации и реадaptации // Проблемы современной науки и образования, 2019. № 10 (143). С. 7-9.

12. Вебер В.Б., Рубанова М.П., Губская П.М. и др. 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.

13. Дзингаре, М., Бауман, Л., Мейрена, Д., Лауберт, Л., Калвиньш, И., Сьяксте, Н. Вовлечение производства оксида азота в механизм действия милдроната // Фармакологические обзоры, 2002. № 12. С. 163 – 170.

14. Зуева О.Н. Применение ингибитора карнитинзависимого окисления жирных кислот - милдроната в комплексном лечении больных острым инфарктом миокарда/ Фундаментальные исследования, 2004. № 4. С. 33-34.

15. Калвиньш И. Я. Милдронат и механизмы оптимизации клеточного производства энергии в условиях кислородного голодания / Материалы III Междунар. симпоз. «Цереброкардиальная патология — новое в диагностике и лечении». - Судак, 2001. С. 38.

16. Ревин А. Милдронат. Современный лекарственный препарат из Латвии / Ежедневник Аптека, 2000. №8. С. 229.