

Г.А. Захаров, Ч.А. Убашева, И.К. Мищенко, Г.И. Горохова

Влияние адаптации к высокогорью на состояние электрической стабильности сердца и перекисного окисления липидов при катехоламиновом кардионекрозе у крыс

Изучено изменение показателей электрической стабильности сердца и перекисного окисления липидов (ПОЛ) при катехоламиновом кардионекрозе у крыс, моделируемом длительным введением возрастающих доз норадреналина (НА). Установлено, что введение НА как в условиях низкогогорья (760 м), так и высокогорья (3200 м) сопровождается гипертрофией, нарушением микроциркуляции, ишемией и некрозом кардиомиоцитов, снижением электрической стабильности сердца, активацией ПОЛ и снижением активности ферментов антиоксидантной защиты. У адаптированных к высокогорью животных в меньшей степени снижалась электрическая стабильность сердца, в большей степени активировались процессы ПОЛ с сохранением активности ферментов антиоксидантной защиты.

ВВЕДЕНИЕ

Стрессорные состояния играют важную роль в патогенезе ишемических повреждений миокарда. При этом происходит выброс большого количества катехоламинов, что сопровождается дефицитом энергии, увеличением содержания жирных кислот в миокарде, активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ), ухудшением микроциркуляции, вхождением ионов кальция в клетки. Это приводит к ишемии миокарда, биохимическим, электрофизиологическим и морфологическим изменениям [10]. Считается общепризнанным, что при избыточном и длительном введении катехоламинов извне развиваются некротические изменения в миокарде. Выраженность изменений коррелирует с концентрацией веществ в крови.

При адаптации к высокогорью развивается гипертрофия миокарда [11] и активизируется ПОЛ [2], что сопровождается

нарушением возбудимости, проводимости и ритма сердечных сокращений и может привести к изменению электрической стабильности сердца [12]. Вместе с тем в литературе имеются сведения о том, что адаптация к средне- и высокогорью оказывает антистрессорное влияние [1, 14], в том числе и при остром адреналиновом повреждении миокарда [3]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме адаптации к высокогорью и его влиянию на особенности развития и течения патологических процессов (основоположником которых является Н.Н.Сиротинин [15]), многие механизмы адаптивных реакций и особенности прохождения патологических процессов в горах остаются неизученными.

Цель настоящего исследования – выявить влияние адаптации к высокогорью на состояние электрической стабильности сердца и ПОЛ у интактных животных и животных с катехоламиновым кардионекрозом.

© Г.А. Захаров, Ч.А. Убашева, И.К. Мищенко, Г.И. Горохова

МЕТОДИКА

Эксперименты выполнены на 52 половозрелых крысах линии Вистар в условиях низкогогорья (г. Бишкек, 760 м) и высокогорья (пер. Туя-Ашу, 3200 м) на адаптированных в течение 45 сут животных. В качестве контроля служили интактные животные в условиях низкогогорья и после 60-суточной адаптации в горах. Катехоламиновый кардионекроз моделировали введением норадреналина (НА) в возрастающих дозах внутривенно по методу Капелько и Попович [8]: первые 3 сут по 1 мг/кг, следующие 4 сут по 2 мг/кг, еще 4 сут по 3 мг/кг и 3 сут по 4 мг/кг. Суммарная доза составила 35 мг/кг.

Состояние электрической стабильности сердца оценивали по порогу желудочковой фибрилляции и длительности уязвимого периода, методика определения которых подробно изложена в работе Мищенко с соавт. [13]. О состоянии ПОЛ в миокарде судили по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) [20] и шиффовых оснований [19], о антиоксидантной защите – по активности ферментов супероксиддисмутазы (СОД) [17] и каталазы [9]. Подготовка материалов для гистологического исследования (фиксация, проводка, изготовление и окраска срезов) осуществлялись по общепринятым методам.

Исследования электрической стабильности сердца, ПОЛ и структурных изменений миокарда проводили в динамике после 7 и 14 сут введения НА. Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия *t* Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования в условиях низкогогорья показали, что при введении НА уже с 1-х суток почти в 2 раза увеличивалось содержание эндогенного адреналина в крови, которое оставалось высоким до 14-х суток нагрузки

(10,8 мкг/мл \pm 2,2 мкг/мл против контрольного 4,8 мкг/мл \pm 1,2 мкг/мл; $P < 0,05$), а содержание НА только к концу нагрузки повысилось в 2 раза ($P < 0,05$). Это свидетельствует о повышении в организме эндогенного содержания катехоламинов при введении их извне.

Сердечно-соматический индекс, отношение массы сердца к массе тела, после 7 сут введения увеличился на 19%, а через 14 сут – на 21% (таблица). Это говорит о возникновении гипертрофии миокарда, что подтверждается морфометрическими исследованиями. После 7 сут введения НА диаметр кардиомиоцитов увеличился на 46%, а через 14 сут – на 50% ($P < 0,001$).

Морфологически в миокарде через 7 сут нагрузки НА выявлено полнокровие сосудов, спазм, отек стромы, видны очаги гипертрофированных кардиомиоцитов с частичной ишемизацией, глыбчатым распадом и некрозом, а у двух животных очаги грануляции. Через 14 сут наблюдались более интенсивные структурные изменения сердца. Нарушения кровообращения выражены более отчетливо: сосуды переполнены кровью, отмечены явления стаза, застоя, стенки сосудов утолщены. Отчетливо регистрируются большие поля ишемизированных кардиомиоцитов, некрозов, кровоизлияний и очаговых грануляций, строма отечна. Полученные нами результаты в условиях низкогогорья соответствуют данным, выполненным на равнине [8]. Однако в наших исследованиях в меньшей мере изменяется диаметр кардиомиоцитов и интерстициального пространства, выявляются более выраженные нарушения кровообращения.

Исследование электрической стабильности сердца (таблица) показало, что введение НА в течение 7 сут не вызвало изменений темпа сердечных сокращений и порога желудочковой фибрилляции. Внутренняя граница уязвимого периода не изменилась, а внешняя – сместилась вправо на

3 мс. Длительность уязвимого периода увеличилась на 79% (с $3,4 \pm 0,4$ до $6,1 \text{ мс} \pm 0,9$ мс; $P < 0,02$). Дальнейшая нагрузка гормоном (14 сут) вызвала увеличение темпа сердечных сокращений на 12% ($P < 0,001$). Оставался без изменений порог желудочковой фибрилляции. Внутренняя граница уязвимого периода несколько сдвинулась вправо, а внешняя продолжала сдвигаться вправо и достигла $42 \text{ мс} \pm 1,5$ мс от зубца R ЭКГ, по сравнению с исходной $34 \text{ мс} \pm 2,3$ мс ($P < 0,02$). Длительность уязвильного периода увеличилась на 82% и достигла $6,2 \pm 0,6$ по сравнению с $3,4 \text{ мс} \pm 0,4$ мс в контроле ($P < 0,001$). Таким образом, моде-

лирование катехоламинового кардионекроза у животных в условиях низкогорья вызывало снижение устойчивости сердца к фибрилляции с 7-х суток введения НА, о чем свидетельствует сдвиг вправо внешней границы уязвильного периода и увеличение его длительности. В это же время отмечено развитие гипертрофии миокарда. После 14 сут нагрузки отмечено увеличение темпа сердечных сокращений и дальнейшее смещение внутренней границы уязвильного периода вправо, увеличение его длительности и сердечно-соматический индекс. Все это может быть обусловлено некротическими изменениями в миокарде.

Изменение морфометрических показателей, показателей электрической стабильности сердца и перекисного окисления липидов в миокарде при катехоламиновом кардионекрозе у крыс в условиях низко- и высокогорья ($M \pm m$)

Показатель	Низкогорье			Высокогорье		
	Контроль (n = 10)	Введение норадреналина		Контроль (n = 8)	Введение норадреналина	
		через 7 сут (n=10)	Через 14 сут (n=8)		через 7 сут (n=9)	через 14 сут (n=7)
Масса крыс, г	226 ± 5	235 ± 9	240 ± 8	208 ± 7	186 ± 7	195 ± 8
Сердечно-соматический индекс, усл.ед. · 10 ³	$3,2 \pm 0,05$	$3,8 \pm 0,1^*$	$3,9 \pm 0,06^*$	$3,9 \pm 0,1^*$	$4,0 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,2$
Диаметр кардиомиоцитов, микрон	$10,2 \pm 0,1$	$14,9 \pm 0,3^*$	$15,4 \pm 0,4^*$	$13,6 \pm 0,5^*$	$12 \pm 0,3^*$	$11,3 \pm 0,4^*$
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	372 ± 12	390 ± 17	$418 \pm 5^*$	364 ± 7	—	364 ± 9
Порог желудочковой фибрилляции, мА	91 ± 5	82 ± 4	102 ± 5	$150 \pm 7^*$	—	$177 \pm 9^*$
Граница уязвимого периода от зубца R, мс						
внутренняя	$32 \pm 2,8$	$32 \pm 1,6$	$36 \pm 1,5$	$27 \pm 1,2$	—	$22 \pm 1,0^*$
внешняя	$35 \pm 2,3$	$38 \pm 1,7$	$42 \pm 1,5^*$	$30 \pm 1,2$	—	$27 \pm 0,8^*$
Длительность уязвимого периода, мс	$3,4 \pm 0,4$	$6,1 \pm 0,9^*$	$6,2 \pm 0,6^*$	$3,3 \pm 0,4$	—	$4,6 \pm 0,5$
Диеновые конъюгаты, нмоль/мг липидов	$0,26 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,05^*$	$0,39 \pm 0,04^*$	$0,59 \pm 0,04^*$	$2,5 \pm 0,2^*$	$1,8 \pm 0,2$
Шиффовые основания, усл.ед.	$2,0 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,3^*$	$2,0 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,8^*$	$3,3 \pm 0,5^*$
Супероксиддисмутаза, усл.ед.	662 ± 61	481 ± 45	567 ± 54	586 ± 49	608 ± 85	$467 \pm 22^*$
Каталаза, усл.ед.	$27,4 \pm 1,3$	$22,9 \pm 0,9^*$	$20,4 \pm 1,3^*$	$20,6 \pm 0,9^*$	$9,8 \pm 3,0^*$	$19,8 \pm 3,2$

* вероятные изменения относительно контроля.

Исследование процессов СРО в миокарде показало (см. таблицу), что через 7 сут нагрузки наблюдалось повышение содержания продуктов ПОЛ. Так, содержание ДК было увеличено на 54% ($P < 0,05$), а шиффовых оснований – на 40% ($P < 0,05$). Активность СОД была снижена на 27% ($P < 0,1$), а каталазы – на 20% ($P < 0,02$). К 14-м суткам нагрузки отмечается нормализация уровня шиффовых оснований, а содержание ДК оставалось высоким ($P < 0,05$). Активность СОД увеличилась и существенно не отличалась от исходной, а каталазы оставались сниженной на 25,5% ($P < 0,01$). Таким образом, несмотря на продолжающееся введение НА, к концу нагрузки отмечается тенденция к нормализации процессов пероксидации, очевидно, за счет восстановления активности СОД.

Опыты, проведенные в условиях высокогорья, показали, что после адаптации здоровых животных в течение 60 сут развивается умеренная гипертрофия миокарда. Об этом свидетельствует увеличение сердечно-суматического индекса на 22% и диаметра кардиомиоцитов на 33% ($P < 0,001$). Наряду с этим, значительно (на 65%) повысился порог желудочковой фибрилляции ($P < 0,001$) и не изменилась длительность уязвимого периода. Содержание ДК возросло в 2,2 раза, а содержание шиффовых оснований и активность СОД значительно не изменились при снижении активности каталазы.

Анализируя морфометрические результаты, полученные при введении НА адаптированным к высокогорью животным, можно отметить, что сердечно-суматический индекс после 7- и 14-кратного введения препаратов по сравнению с интактными крысами с 60-суточной адаптацией не изменялся, а диаметр кардиомиоцитов был даже меньше на 13 и 16% соответственно ($P < 0,05$ и $P < 0,01$). Меерсон [10] также отметил, что у адаптированных к гипоксии животных масса левого желудочка при изопротереноловых симпатомиметических

некрозах миокарда не увеличивалась, в то время как у контрольных она возросла на 35%. Это, по всей вероятности, можно также объяснить тем, что при адаптации к условиям высокогорья повышается содержание эндогенных катехоламинов, которые принимают непосредственное участие в осуществлении клеточной и органной адаптации [5, 14].

Гистологические исследования миокарда показали, что под воздействием НА у всех животных определялось нарушение кровообращения в виде гиперемии, стазов, отека стромы и периваскулярного отека, которые нарастали к 14 сут нагрузки, отмечены очаги некроза, частично ишемизированные кардиомиоциты с незначительной их гипертрофией. Морфологические проявления катехоламинового кардионекроза у адаптированных к высокогорью животных были примерно одинаковыми с их проявлением у животных, обследованных в условиях низкогорья.

При изучении электрической стабильности сердца в условиях высокогорья выяснилось, что введение НА в течение 14 сут не повлияло на частоту сердечных сокращений. В то же время отмечено увеличение порога желудочковой фибрилляции и длительности уязвимого периода на 18 и 40% ($P < 0,05$). Внешняя граница уязвимого периода сдвинулась влево на 3 мс, а внутренняя на 5 мс.

Исследование процессов СРО в миокарде в этой группе животных показало, что после 7-кратного введения НА содержание продуктов пероксидации значительно возросло: ДК в 4,3 раза ($P < 0,001$), а шиффовых оснований – почти в 3 раза ($P < 0,05$). Вместе с тем активность СОД оставалась нормальной, а каталазы – снизилась в 2 раза ($P < 0,001$). К концу нагрузки наблюдалось некоторое снижение процессов ПОЛ по сравнению с результатами на 7-е сутки, но содержание ДК превосходило нормальный в 3,1 раза ($P < 0,01$), а шиффовых оснований – в 2,2 ра-

за ($P < 0,05$). Активность СОД снизилась с 586 ± 49 до 467 усл.ед. ± 22 усл.ед. ($P < 0,05$), в то время как активность каталазы нормализовалась.

Сопоставляя электрофизиологические показатели здоровых «низкогорных» и адаптированных к высоте крыс можно отметить, что частота сердечных сокращений и длительность уязвимого периода были примерно одинаковы, а порог желудочковой фибрилляции был у адаптированных крыс на 64% выше. Границы уязвимого периода у «высокогорных» крыс были сдвинуты влево на 5 мс.

Введение НА в течение 14 сут вызвало увеличение темпа сердечных сокращений у «низкогорных» животных на 13% ($P < 0,001$), в то время как у адаптированных к высокогорью крыс этого не наблюдалось. Порог желудочковой фибрилляции у «низкогорных» крыс не менялся, а у адаптированных – был выше (по сравнению с адаптированными интактными животными) на 18% ($P < 0,01$).

Отмечено разнонаправленное изменение границ уязвимого периода. Если у «низкогорных» крыс он увеличивался за счет сдвига внутренней границы вправо, то у адаптированных крыс – за счет сдвига внешней и внутренней границ влево. Длительность уязвимого периода увеличилась в обеих сериях исследований, но у «низкогорных» животных на 82%, у адаптированных к горам – на 40%.

Можно отметить, что исходная концентрация ДК была выше у «высокогорных» животных в 2 раза, а активность каталазы – ниже на 33% ($P < 0,01$). Содержание шиффовых оснований и активность СОД были примерно одинаковы. Введение НА вызвало активацию процессов СРО в обеих группах, но степень увеличения у «низкогорных» животных была в 1,4–1,5 раза выше. В условиях низкогорья активность ферментов антиоксидантной защиты была снижена в 1,2–1,4 раза. В условиях высокогорья в 2 раза снизилась активность каталазы при

неизменной активности СОД.

При введении гормона в течение 14 сут отмечалась некоторая тенденция к нормализации ПОЛ по сравнению с 7-кратным введением. Вместе с тем у «низкогорных» крыс содержание ДК было выше нормы в 1,5 раза, а у высокогорных как ДК, так и шиффовых оснований – в 2–3 раза. Активность СОД в условиях низкогорья была близка к исходной, а каталазы – ниже на 34%. В условиях высокогорья, наоборот, активность СОД была снижена, а каталазы – в пределах нормы.

Таким образом, моделирование катехоламинового кардионекроза длительным введением НА в возрастающих дозах как в условиях низко-, так и высокогорья сопровождается гипертрофией миокарда, нарушением микроциркуляции, ишемией и некрозом кардиомиоцитов, снижением электрической стабильности сердца, активацией ПОЛ и снижением активности ферментов антиоксидантной защиты. Вместе с тем у адаптированных к высокогорью животных в меньшей мере снижалась электрическая стабильность сердца, что может быть обусловлено меньшей его гипертрофией, лучшей микроциркуляцией [7], сохранением электролитного баланса [6], адаптивной перестройкой мембранных и внутриклеточных компонентов [4, 18], стресс-протективным эффектом горной адаптации [1, 3, 14], более интенсивными обменными [16] и перекисными процессами, протекающими в миокарде с сохранением активности ферментов антиоксидантной защиты.

**G.A. Zakharov., Ch. A. Ubasheva,
I.K. Mischenko, G.I. Gorokhova**

THE INFLUENCE OF ADAPTATION TO HIGH ALTITUDE ON THE STATE OF ELECTRIC CARDIAC STABILITY AND LIPID PEROXIDATION IN CATECHOLAMINE CARDIONECROSIS IN RATS

The change of electric cardiac stability parameters and LP in catecholamine cardio necrosis in rats simulated by prolonged

injection of increasing doses of noradrenaline was studied in this work. It was established that noradrenaline injection in low altitude (760 m) and high-altitude (3200 m) is accompanied by hypertrophy, microcirculation disturbances, ischemia and cardiomyocytes necrosis, ECS decrease, LP activation and decrease of enzymatic activity of antioxidant defense. ECS of animals adapted to high-altitude decreased less and their LP processes were more active with preservation of enzymatic activity of antioxidant defense.

Institute of High Altitude Physiology and Experimental Pathology, Academy of Sciences of Kyrgyzstan Republic, Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиев М.А., Лемешенко В.А., Костюченко Л.С., Бекболотова А.К. Стресспротективный эффект горной адаптации. – Фрунзе: Илим, 1989. – 216 с.
2. Барабой В.А. Перекисное окисление в механизме общего синдрома адаптации. – В кн.: Нарушение механизмов регуляции и их коррекции: Тез. докл. IV Всесоюз. съезда патофизиологов. – Кишинев, Москва, 1989. – Т. II. – С. 521–523.
3. Бекболотова А.К. Роль системных и метаболических компонентов адаптации в развитии и течении стрессорных состояний в горах: Автореф. дис.... д-ра биол. наук. – Бишкек, 2003. – 32 с.
4. Вишневикий А.А., Яковлев В.М., Хабибуллоа З.И., Мукамбетова Б.М. Мембранные и внутриклеточные компоненты адаптации к физическим факторам гор // Физиология человека. – 2002. – №6. – С. 40–44.
5. Закиров Дж. Физиологические механизмы формирования функциональных взаимоотношений эндокринных комплексов в условиях высокогорья: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. – Бишкек, 1996. – 41 с.
6. Захаров Г.А. Механизмы саногенного эффекта среднегорной адаптации при экспериментальном инфаркте миокарда. – В кн.: Очерки по экологической физиологии. – Новосибирск, 1999. – С. 180–193.
7. Захаров Г.А., Новикова Н.П. Влияние высокогорья на изменение гемокоагуляции при длительном введении норадреналина // Авиакосм. и экол. медицина. – 1996. – №2. – С. 183–185.
8. Капелько В.И., Попович М.И. Метаболические и функциональные основы экспериментальных кардиомиопатий. – Кишинев: Штиинца, 1990. – 208 с.
9. Конвай В.Д., Лукошкин А.В. Способ определения активности каталазы. – В кн.: Изобретательство и рационализация в медицине. – Омск, 1988. – С. 10–13.
10. Меерсон Ф.З., Пшениникова М.Г. Стресс-лимитирующие системы и новые принципы профилактической кардиологии. – М.: Наука, 1989. – 218 с.
11. Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С. Высокогорная кардиология. – Фрунзе: Кыргызстан, 1984. – 315 с.
12. Миррахимов М.М., Мищенко И.К., Гальцева Н.А. и др. Влияние компенсаторной гипертрофии миокарда на электрическую стабильность сердца // Кардиология. – 1988. – №12. – С. 44–47.
13. Мищенко И.К., Гальцева Н.А., Захаров Г.А. Оценка электрической стабильности сердца по порогу желудочковой фибрилляции и длительности уязвимого периода // Центр.-Азиат. мед. журн. – 1996. – 2, №1. – С. 81–86.
14. Нагнибеда Н.Н. Симпато-адреналиновая система в условиях адаптации к высокогорью. – В кн.: Адаптация и резистентность организма в условиях высокогорья. – К., 1968. – С. 65–76.
15. Сиротинин Н.Н., Гоелошицкий П.В. Некоторые результаты научно-исследовательской деятельности эльбрусской медико-биологической экспедиции. – В кн.: Горы и здоровье. – К.: Наук. думка, 1974. – С. 4–7.
16. Чотоев Ж.А. Динамика адаптационного изменения энергетического обмена миокарда в условиях высокогорья: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. – Алма-Ата, 1992. – 40 с.
17. Чумаков В.Н., Осинская Л.Ф. Количественный метод определения активности цинк-медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале // Вопр. мед. химии. – 1977. – № 5. – С. 712–716.
18. Яковлев В.М., Терновой В.А., Михайлов И.В. Мембраны и адаптация в высокогорье. – Бишкек: Илим, 1994. – 204 с.
19. Fletcher V.L., Dillard C.J., Tappel A.L. Measurement of fluorescen lipid peroxidation products in biological systems and tissues // Anal. biochem. – 1973. – 52, № 1. – P. 1–9.
20. Plazer J., Kuzela L. Lipoperoxidation systeme in biologyschen Material // Nahrung. – 1968. – 12, № 16. – S. 679–684.

*Ин-т физиологии и эксперим. патологии
высокогорья НАН Кыргызской Республики,
Кыргызско-Российский Славянский ун-т, Бишкек*

*Материал поступил в
редакцию 12.09.2003*