

УДК 616-003.96+612.018:591.2 (23.03) (575.2) (04)

**ОСОБЕННОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ
ЛИПИДОВ ПРИ КАТЕХОЛАМИНОВОМ КАРДИОНЕКРОЗЕ
У СОБАК – “АБОРИГЕНОВ” СРЕДНЕГОРЬЯ**

Г.А. Захаров – докт. мед. наук., проф.

Г.И. Горохова – канд. биол. наук

The researches have shown that in dogs constant living of middle altitudes in catecholamine cardionecrosis changes processes free – radical oxidation displayed in smaller degree.

Избыточное введение катехоламинов (КА) активизирует перекисное окисление липидов (ПОЛ) [8,15,22], повреждая мембрану кардиомиоцитов и нарушая ее проницаемость. В результате происходит перенасыщение ионами Са митохондрий и глубокий распад АТФ, что формирует важнейшие звенья в патогенезе некроза миокарда. Другие эффекты при передозировке катехоламинов, по существу, являются вторичными [21]. При этом отмечается изменение активности ферментов антирадикальной защиты (АОЗ) [1].

Известно, что горный климат оказывает значительное влияние на организм. Это проявляется в том, что в горах устанавливается свой “должный” уровень физиологических показателей кровообращения, дыхания, газообмена, свертывания крови, обмена веществ. На новый гомеостатический уровень переходят процессы свободно-радикального окисления (СРО), о чем свидетельствуют изменения содержания продуктов ПОЛ и активности ферментов АОЗ [6,9,12,18]. Наиболее отчетливо это проявляется у постоянных обитателей горных регионов [5]. Однако многие механизмы адаптивных реакций, влияющих на течение у них патологических процессов, остаются мало изученными. Поэтому целью настоящего исследования являлось изучение особенностей состояния процессов свободно-радикального окисления у

собак (постоянных обитателей среднегорья) при катехоламиновом кардионекрозе.

Материалы и методы. Опыты выполнены на взрослых беспородных собаках обоего пола, массой от 9 до 16 кг, постоянных обитателей низкогогорья (n=8, г. Бишкек, 760 м) и среднегорья (n=10, побережье оз. Иссык-Куль, 1650 м). Катехоламиновый кардионекроз моделировали по методу Т.М. Фроловой [16] путем инфузии норадреналина (НА) в дозе 0,56 мг/кг массы в течение 2 часов на протяжении 6 суток. О развитии катехоламиновых повреждений судили по динамике активности фермента аспартат-аминотрансферазы (АсАТ).

Кровь для анализов брали через имплантированный в яремную вену катетер, через 2 часа после первого капельного вливания норадреналина, затем на 3-е и 6-е сутки после введения гормона и через сутки после его отмены.

Биохимические исследования проводили в суспензии эритроцитов. Липиды экстрагировали по методу J. Folch [19]. В липидном экстракте определяли диеновые конъюгаты (ДК) [20], гидроперекиси (ГП) [15], малоновый диальдегид (МДА) [4]. Исследовали активность супероксиддисмутазы (СОД) [17] и каталазы (К) [7] в эритроцитах. Определение АсАТ осуществляли в плазме стандартным набором реактивов.

Результаты и обсуждение. Рассмотрим вначале изменения изучаемых показателей у низкогогорных животных. Однократное введение

норадреналина в условиях низкогогорья вызывало тенденцию к увеличению активности фермента АсАТ (табл. 1). Через трое суток отмечалось увеличение его активности на 280%, а на 6-е сутки – на 340%. Через сутки после отмены препарата активность фермента достигала максимального значения, превысив исходную на 380%. Таким образом, по нарастанию активности фермента можно судить о прогрессирующем повреждении кардиомиоцитов.

Однократная нагрузка норадреналина (НА) в условиях низкогогорья вызывала умеренное повышение перекисного окисления липидов, в основном за счет увеличения на 21% МДА ($P < 0,02$). Наиболее выраженные изменения свободно-радикального окисления отмечены на третьей сутки инъекций НА: на 40% возрос уровень ДК и на 60% – ГП, оставалось повышенным содержание МДА (на 20%). Содержание продуктов ПОЛ оставалось на высоком уровне до 6-го дня нагрузки НА и через сутки после его отмены в основном за счет ДК и ГП.

Анализ активности ферментов АОЗ показал, что с 1-го по 3-й день нагрузки повышалась активность каталазы с нормализацией к концу опыта. Активность другого фермента – СОД увеличивалась на 6-е сутки введения норадреналина и, несмотря на его отмену, оставалась высокой. Полученные данные соответствуют результатам других авторов [2, 10, 11], установивших, что при введении в организм экзогенных КА и при стрессе происходит активация ПОЛ. При этом нарушается функция кальциевого насоса, в саркоплазме кардиомиоцитов накапливается избыток Ca^{++} , что приводит к депрессии сократительной функции сердечной мышцы [11].

Под влиянием адаптации к средне- и высокогорью в организме происходит перестройка обменных процессов, изменяется содержание ПОЛ и соотношение ферментов АОЗ [5, 6, 9, 12, 13, 18]. Сопоставляя исходный фон продуктов ПОЛ и ферментов АОЗ, полученных у собак, постоянных обитателей низко- и среднегорья, можно наблюдать незначительную тенденцию к увеличению СРО у “горных” собак. При этом нами отмечалось достоверное (на 40%) увеличение у них ключевого фермента АОЗ – СОД ($P < 0,01$). Активацию процессов ПОЛ и антиоксидантной активности крови у

собак – “аборигенов” среднегорья отмечал также Г.А. Захаров [5].

Рассмотрим далее изменения изучаемых показателей у собак, постоянных обитателей среднегорья. Однократная нагрузка норадреналина в условиях среднегорья у собак – “аборигенов” среднегорья – вызывала увеличение активности АсАТ в 2 раза по сравнению с исходной (табл. 1). Этот уровень сохранялся до трех суток, затем происходило его дальнейшее нарастание (на 250%). После отмены препарата возникала тенденция к снижению активности фермента, она снизилась на 20% по сравнению с шестью сутками нагрузки, но значительно превышала исходную величину.

Введение норадреналина в условиях среднегорья вызывало незначительные изменения СРО (табл. 2), имелась лишь тенденция к увеличению МДА, в то время как уровень ДК и ГП имел тенденцию к снижению. Активность СОД также колебалась в пределах исходного уровня, а каталаза повышалась на 1-й день опыта на 68%, а на 6-й – на 31%. После отмены НА активность ферментов снизилась. По всей вероятности, повышенный исходный уровень ферментов АОЗ не позволил значительно активизироваться процессам образования свободных радикалов кислорода, а их повреждающий эффект на мембраны кардиомиоцитов был значительно снижен. Это подтверждается нашими данными по изменению активности АсАТ. Так, если однократная нагрузка норадреналина вызывала увеличение фермента в обоих случаях примерно в 2 раза, то после введения препарата в течение 3 сут. активность фермента в низкогогорье возросла в 2,9 раза, в то время как в среднегорье – только в 1,9 раза. Дальнейшая нагрузка НА также вызывала увеличение активности фермента, но вновь в среднегорье эти изменения были менее выражены. После отмены препарата у низкогорных собак отмечалось увеличение АсАТ, а у среднегорных – снижение. Наши данные согласуются с данными ряда авторов [1, 10], установивших меньшие изменения в миокарде при введении катехоламинов адаптированным к среднегорью животным.

Сопоставлением изменений, возникших при введении НА животным, установлено, что в

Таблица 1

Динамика изменений аспартат-аминотрансферазы (мкмоль/мл)
у низко- и среднегорных животных при катехоламиновом кардионекрозе (M±m)

Место исследования	Исходные данные	Введение НА, сутки			После отмены через сутки
		1-е	3-и	6-е	
Низкогорье	0,05±0,008	0,09±0,02	0,14±0,02**	0,17±0,03**	0,19±0,02**
Среднегорье	0,08±0,009	0,16±0,01**	0,15±0,06	0,20±0,02**	0,16±0,01**

Здесь и в табл. 2 изменения достоверности по сравнению с исходными: * P<0,05; ** P<0,01

Таблица 2

Динамика показателей ПОЛ и ферментов АОЗ у низко- и среднегорных собак при катехоламиновом кардионекрозе

Показатель	Диеновые конъюгаты, нмоль/мг липидов		Гидроперикиси, усл. ед.		Малоновый диальдегид, мкмоль/мл		Супероксид-дисмутаза, усл. ед.		Каталаза, усл. ед.	
	Низкогорье	Среднегорье	Низкогорье	Среднегорье	Низкогорье	Среднегорье	Низкогорье	Среднегорье	Низкогорье	Среднегорье
Введение НА, сутки	1,9±0,2	2,2±0,2	19,2±1,3	21,2±1,8	42,4±2,3	48,8±2,7	662±29	975±62	100±6	89±4
1-е	2,1±0,2	1,5±0,2*	21,9±2,8	17,7±1,6	53,2±2,8*	49,0±3,6	622±54	913±85	130±6*	151±8**
3-и	2,7±0,3*	2,0±0,2	31,9±2,4**	16,8±2,0	50,6±3,2*	53,2±5,4	722±35	1001±52	146±9*	73±29
6-е	2,5±0,2*	1,5±0,3	24,4±1,7*	15,0±1,7*	46,9±2,4	58,8±5,4	761±36*	858±48	90±15	117±19*
После отмены, через сутки	3,4±0,03**	1,6±0,3	26,6±1,9*	18,4±1,9	48,4±2,8	48,5±3,0	755±27*	761±60*	85±12	56±9*

низкогорье содержание продуктов ПОЛ увеличивалось с первого дня нагрузки. В обеих сериях было отмечено нарастание активности каталазы: в низкогорье на 30%, а в среднегорье на 70%. Больше увеличение активности каталазы может быть связано с ее более быстрым реагированием на действие факторов среды [12], так как для ее активации требуется меньше времени [7]. Известно, что каталаза способствует разложению перикиси водорода, и, по всей вероятности, на первом этапе введения препарата ее образуется больше. При дальнейших инфузиях норадреналина в условиях низкогорья наблюдается усиление СРО и активности СОД. По-видимому, исходно высокая активность ферментов АОЗ у "горных" животных сдерживает процессы СРО при введении препарата. Другим механизмом, сдерживающим увеличе-

ние ПОЛ в горах при катехоламиновом кардионекрозе, может быть активация инозитолфосфатного цикла регуляции, трансформирующего клеточные процессы, что приводит к приспособительным сдвигам на уровне функциональных систем организма [3, 8, 9]. Торможение процессов СРО можно также объяснить повышенным ультрафиолетовым фоном на побережье оз. Иссык-Куль. Так, УФ-облучение вызывало заметное снижение уровня липидов и повышало активность ферментов АОЗ при ожоговом стрессе [14].

Наши данные согласуются с результатами ряда авторов, которые установили, что длительная адаптация к среднегорью способствует более благоприятному течению ряда патологических процессов сердечно-сосудистой системы, в том числе и КК [1, 2, 5, 10 и др.].

Одним из механизмов саногенного эффекта горной адаптации, очевидно, являются установленные нами меньшие изменения в системе перекисного окисления липидов с сохранением активности ферментов антиоксидантной защиты. Этот феномен обращает на себя внимание с целью возможного использования его с профилактической и лечебной целью.

Литература

1. Алиев М.А., Лемешенко В.А., Костюченко Л.С., Бекболотова А.К. Стресспротективный эффект горной адаптации. – Фрунзе: Илим, 1989. – 215 с.
2. Бекболотова А.К. Роль системных и метаболических компонентов адаптации в развитии и течении стрессорных состояний в горах: Автор. дис. ... докт. биол. наук. – Бишкек, 2003. – 36 с.
3. Вишневский А.А., Закиров Д.З., Яковлев В.М. и др. Эндокринные и мессенджерные системы при адаптации к условиям высокогорья // Пробл. эндокринологии. – 2003. – №1. – С. 53–56.
4. Гончаренко М.С., Латинова А.М. Метод оценки перекисного окисления липидов // Лаб. дело. – 1985. – №1. – С. 60–61.
5. Захаров Г.А. Гормонально-индуцированный стресс и инфаркт миокарда у горных собак. – Бишкек: Илим, 1991. – 251 с.
6. Захаров Г.А., Горохова Г.И. Влияние кратковременной и длительной адаптации на процессы перекисного окисления липидов // Тез. докл. физ. Сибири и Дальнего Востока. – Новосибирск, 1995. – С. 167–168.
7. Конвай В.Д., Лукошкин А.В. Способ определения активности каталазы // Изобретательство и рационализация в медицине. – Омск, 1988. – С. 10–13.
8. Коган А.Х., Кудрин А.Н. Липидные перекисно-радикальные механизмы повреждения миокарда при инфаркте, ишемии, постишемической реперфузии и катехоламиновых некрозах // Актуальные проблемы современной патофизиологии: Тез. докл. Всесоюз. конф. – Киев, 1981. – С. 174–175.
9. Копылов Ю.Н., Меерсон Ф.З. Роль инозитолфосфатного цикла в кардиопротекторном эффекте адаптации к периодической гипоксии // Кардиология. – 1992. – №9–10. – С. 45–48.
10. Костюченко Л.С. Изменение перекисного окисления липидов и антиоксидантов при стрессовых состояниях в условиях среднегогорья: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Бишкек, 1991. – 21 с.
11. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. – М.: Медицина, 1984. – 269 с.
12. Меерсон Ф.З., Пиенникова М.Г. Стресс-лимитирующие системы организма и новые принципы профилактической кардиологии. – М.: Медицина, 1989. – 72 с.
13. Озерденко В.Г., Федорова Л.П., Рысалиева З.К. и др. Антиоксидантная защитная система в условиях высокогорья // Патол. физиол. и эксп. терапия. – 1991. – №1. – С. 37–39.
14. Осипович В.К., Тупикова З.А., Матвиенко А.В. и др. Синдром липидной гиперпероксидации у обожженных и его коррекция методом АУФОРК // Вопр. мед. химии. – 1988. – №5. – С. 62–65.
15. Романова Л.А., Стальная И.Д. Метод определения гидроперекисей липидов с помощью тиоционата аммония // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 64–66.
16. Фролова Т.М. Кардиогенный шок при ишемическом инфаркте миокарда в эксперименте (моделирование, центральная гемодинамика, микроциркуляция): Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1982. – 22 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. Шаназаров А.С., Махновский В.П. Значение реакции перекисного окисления липидов и изменение устойчивости организма к гипоксии // Изв. АН Кирг. ССР. – 1988. – №1. – С. 83–84.
19. Folch J., Lees M., Stanley G.Y. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // J. Biol. Chem. – 1957. – Vol. 226. – №2. – P. 497.
20. Plazer Z. Lipoperoxidation system in biological material. 2 Mitt Bestimmung der Lipoperoxidation in Säugetierorganismus // Nature. – 1969. – №6. – S. 679–684.
21. Rona G. Catecholamine cardiotoxicity // J. Mol. and Cell. Cardiol. – 1985. – №4. – P. 291–306.
22. Singal P.K., Kapur N., Dhillon K.S. et al. Role of free radicals in catecholamine-induced cardiomyopathy // Can. J. Physiol. and Pharmacol. – 1982. – №11. – P. 1390–1397.