

РАЗМЕРЫ ЗОНЫ НЕКРОЗА И АКТИВНОСТЬ КАРДИОСПЕЦИФИЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ В ДИНАМИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

Юлдашев Н. М., Арифжанов С. З., Азимов А. М.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, e-mail: y_nosir@rambler.ru.

Оценены размеры зоны некроза в сердце и активность кардиоспецифичных ферментов в сыворотке крови у крыс при экспериментальном инфаркте миокарда в зависимости от полового диморфизма. Размеры зоны некроза определены с помощью метода весовой планиметрии на 7 сутки, а активность ферментов в сыворотке крови с помощью тест-наборов на 1, 3 и 7 сутки течения экспериментального инфаркта миокарда. Показано, что у крыс самок при экспериментальном инфаркте миокарда в сердце развивается некротическая зона с меньшими размерами, чем у крыс самцов. Однако активность кардиоспецифических ферментов у них оказалась на уровне или даже несколько превышала таковую у крыс самцов. Предполагается, что, несмотря на большие размеры зоны некроза при развитии инфаркта миокарда, «интактные» (отдаленные от инфаркта и непораженные) участки миокарда у самцов находятся в лучшем состоянии, чем у самок. Делается вывод о разном характере течения инфаркта миокарда: у крыс самцов патология имеет локализованный характер, а у самок – генерализованный.

Ключевые слова: экспериментальный инфаркт миокарда, размеры зоны некроза, кардиоспецифические ферменты, половой диморфизм.

NECROTIC AREA SIZE AND THE ACTIVITY OF CARDIAC ENZYMES IN DYNAMICS OF EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCT BASED ON SEX

Yuldashev N. M., Arifdjanov S. Z., Azimov A. V.

Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, e-mail: y_nosir@rambler.ru

The size of the necrotic area in the heart of rats and the activity of cardiac enzymes in their serum was estimated by experimental myocardial infarct depending on sexual dimorphism. The dimensions of the necrotic area was determined using planimetry weight method for 7 days, and the activity of enzymes in the serum using test kits for 1, 3 and 7 days of experimental myocardial infarct. It was found that female rats in experimental myocardial infarct develop necrotic area with smaller dimensions than male rats. However, the activity of cardiac enzymes in female rats was shown to be similar or slightly higher than male rats. It is assumed that, despite the large size of the necrotic zone in the development of myocardial infarction, "intact" (distant from a heart attack and unaffected) areas of infarction in males is in a better condition in contrast to females. The conclusion of the different nature of the course of myocardial infarction: male rat pathology is localized, but generalized in females.

Keyword: experimental myocardial infarction, size of the necrotic area, cardiac enzymes, sexual dimorphism.

Известно, что частота сердечно-сосудистых заболеваний и инфаркта миокарда (ИМ) у женщин достоверно ниже, чем у мужчин того же возраста [3, 4, 7, 8]. Несмотря на это, общая летальность вследствие ИМ среди мужчин колебалась от 24,2 до 34,4 %, а у женщин – от 26,1 до 46,7 %. Очевидно, что летальность от ИМ у женщин выше, чем у мужчин. Клиницисты из Атланты в 16 городских больницах Массачусетса в течение 2-х лет изучали зависимость смертности у пациентов с ИМ от пола [13]. Двухлетняя смертность после ИМ была выше у женщин, чем у мужчин (28,9 % против 19,6 %). В Швеции в общей популяции больных с ИМ женщины в возрасте до 50 лет имели прогноз хуже, чем мужчины [12]. Сообщают, что плохой прогноз ИМ у женщин является результатом не совсем оптимального

плана лечения. Так, женщинам реже проводится тромболизисная терапия (37 % против 46 % у мужчин), реже назначаются аспирин (83 % против 90 % у мужчин) и β -блокаторы (33 % против 48 % у мужчин) [2, 11]. Изучение различий в лечении и исходе острого ИМ в зависимости от пола показало, что, действительно, женщины лечились аспирином и β -блокаторами реже, чем мужчины. Однако авторы пришли к выводу, что различие в исходе через 30 дней после развития ИМ (значительно худшем у женщин) не зависит от метода лечения, включающего тромболизис и инвазивные коронарные процедуры, а скорее от возраста и сопутствующих заболеваний [10]. Приведенные данные явно свидетельствуют о различии мужского и женского ИМ, хотя в литературе практически отсутствуют данные, объясняющие это различие с точки зрения физиологических и биохимических особенностей организма мужчин и женщин.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка размеров некротического очага в сердце и активности кардиоспецифичных ферментов в сыворотке крови у крыс разного пола в динамике экспериментального инфаркта миокарда.

Материал и методы

Эксперименты проводились на 26 белых крысах-самцах и 26 крыс-самок массой 200-250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. В эксперимент брали не рожавших крыс-самок.

У животных экспериментальный инфаркт миокарда (ЭИМ) моделировали перевязкой нисходящей ветви передней левой коронарной артерии в верхней ее трети [5]. Оперативное вмешательство выполняли под нембуталовым наркозом (внутрибрюшинно в дозе 40 мг/кг массы тела). Во время операции животные находились на управляемом искусственном дыхании, которое проводили через катетер, введенный в трахею. Доступ к сердцу осуществляли через IV межреберье слева, и лигатуру на коронарную артерию в верхней ее трети накладывали под левым сердечным ушком. После послойного ушивания операционной раны в фазе выдоха животных переводили на самостоятельное дыхание. Животных, находящихся под легким эфирным наркозом, забивали на 1, 3 и 7 сутки экспериментального инфаркта миокарда.

После извлечения сердце помещали в холодный 0,9 % раствор КСl до полного прекращения сокращений.

Размеры зоны некроза в сердце экспериментальных крыс определяли методом весовой планиметрии [9]. Размеры пораженного участка выявляли с помощью гистохимической реакции на сукцинатдегидрогеназу по Нахласу с использованием нитросинего тетразолия и сукцината натрия на фосфатном буфере (рН 7,6). После инкубации на фоне окрашенных участков «интактного» миокарда, на срезе четко визуализировалась неокрашенная зона

некроза. В каждом образце определялась абсолютная масса некроза. Общая масса некроза в сердечной мышце вычислялась путем суммирования массы некроза на всех образцах. Абсолютная масса некроза пересчитывалась в относительную в процентах к массе целостного сердца.

Активность кардиоспецифических ферментов аспартат- (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ), общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и α -гидроксибутиратдегидрогеназы (α -ГБД) в сыворотке крови крыс определяли с помощью соответствующих тест-наборов. Активность аминотрансфераз в сыворотке крови оценивали с помощью тест-наборов фирмы "Lachema" (Чехия), а ЛДГ и α -ГБД-тест-наборов фирмы «Медикса» (Финляндия). Измерения проводили на дифференциальном спектрофотометре Hitachi-330 (Япония) при длине волны 340 нм.

Все цифровые результаты подвергали статистической обработке с применением критерия t Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты планиметрических исследований показали, что на 7 сутки ЭИМ в сердце крыс-самок формируется некротический очаг, размеры которого на 55,8 % меньше, чем у самцов (рис. 1).

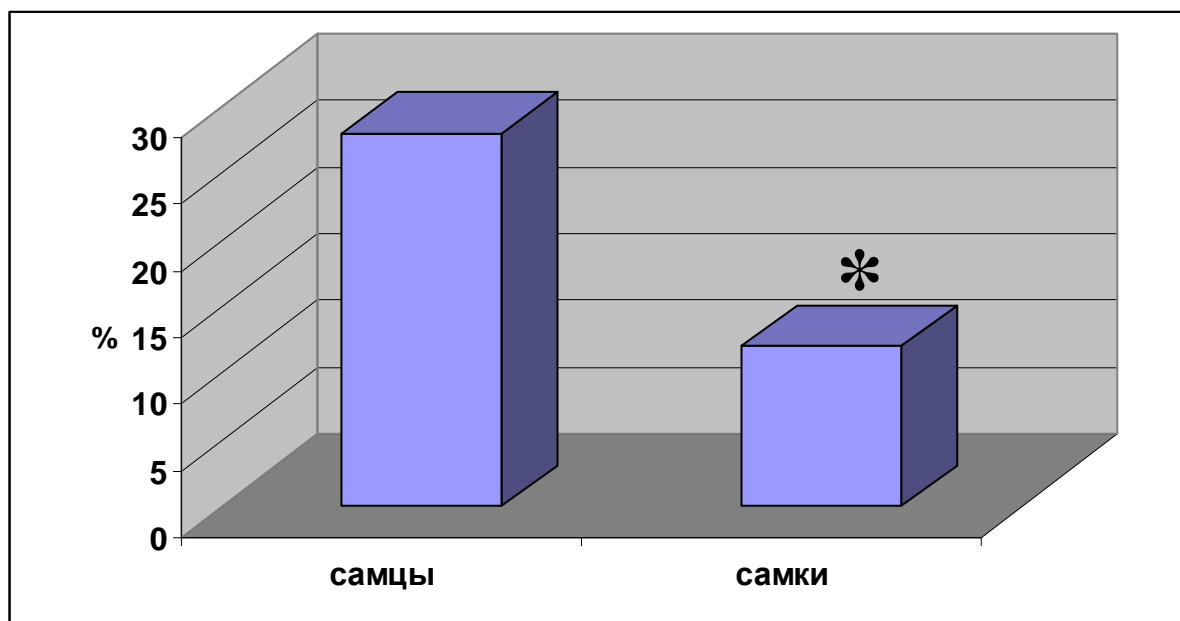


Рис 1. Размеры зоны некроза в сердце крыс разного пола на 7 сутки экспериментального инфаркта миокарда

Примечание: здесь и в рис. 2-5: * – $P < 0,05$ по сравнению с показателями крыс самок и самцов.

Итак, несмотря на данные литературы о большей смертности женщин при ИМ, эксперименты показали, что размеры зоны инфаркта у животных самок при ЭИМ практически в 2 раза меньше, чем у крыс самцов.

Это несоответствие побудило нас изучить активность маркерных ферментов миокарда (ЛДГ, α -ГБД, АсАТ и АлАТ), с помощью которых можно дать оценку степени повреждения кардиомиоцитов [12] в сыворотке крови в динамике ЭИМ у крыс самцов и самок.

Полученные результаты показали, что при ЭИМ в сыворотке крови крыс самок и самцов активность общей ЛДГ в 1 сутки резко повышается. На 3 и 7 сутки она начинает снижаться, оставаясь, однако, даже на 7 сутки патологии выше контроля примерно на 54 % (рис. 2). Нужно отметить, что в 1 сутки ЭИМ у самцов она была статистически значимо выше, чем у самок, на 7,4 %.

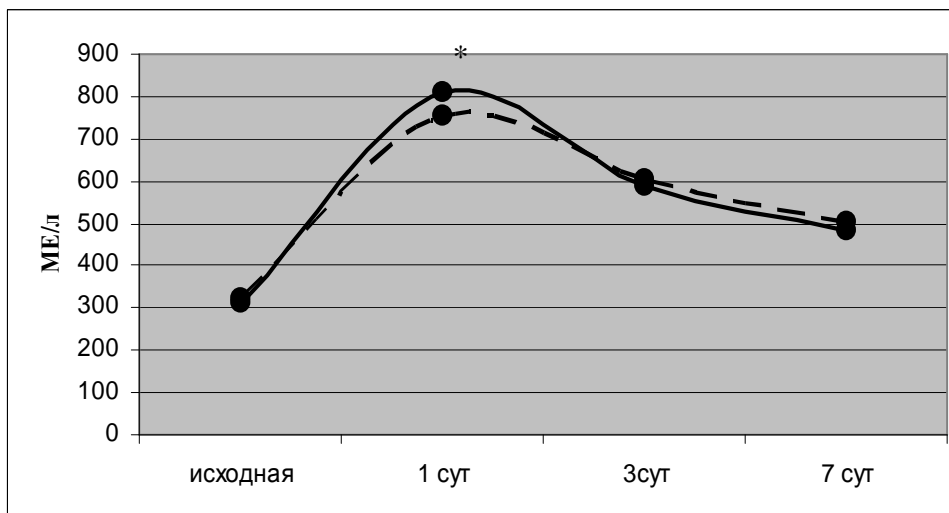


Рис. 2. Активность общей ЛДГ в сыворотке крови у крыс самок и самцов в динамике экспериментального инфаркта миокарда

Примечание: здесь и в рис. 2–4: сплошная линия – показатели самцов, пунктирная линия – показатели самок.

Активность α -ГБД у самок и самцов в 1, 3 и 7 сутки ЭИМ превышала контрольные цифры в среднем на 534,6, 464,4 и 448,8 %, существенно не различаясь между полами (рис. 3).

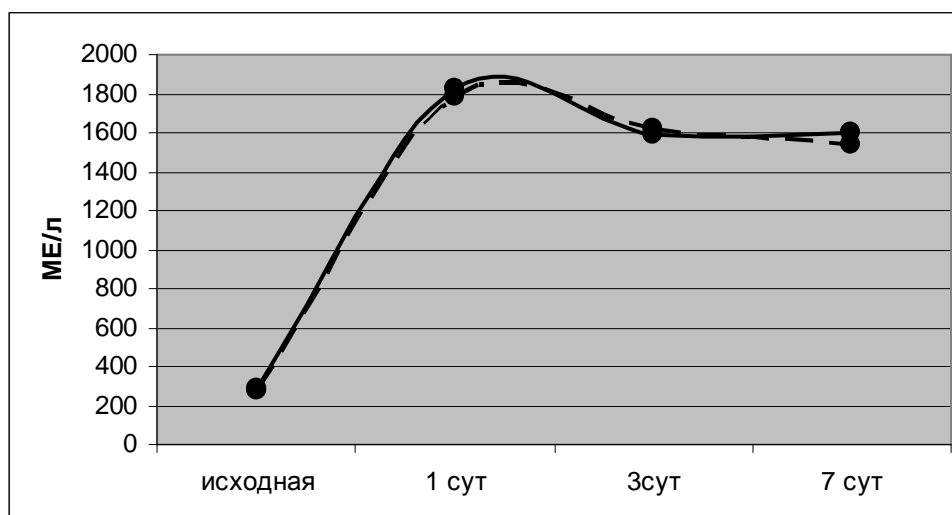


Рис. 3. Активность α -ГБД в сыворотке крови у крыс самок и самцов в динамике экспериментального инфаркта миокарда

Из литературы известно, что наиболее высокую диагностическую значимость уровень ЛДГ-1 (активность α -ГБД соответствует активности изоформ ЛДГ1 и незначительно ЛДГ2 – сердечные формы) у людей имеет в первые 16–20 ч ИМ, когда общая активность ее иногда даже не превышает нормы [6]. Активность ЛДГ-1 выше 200 МЕ/л в течение первых трех суток после появления болей позволяет диагностировать ИМ или исключить этот диагноз в 96 % случаев.

Изучение активности АсАТ показало, что в 1 сутки ЭИМ наблюдается примерно 6,5-кратное ее повышение как у самок, так и у самцов (рис. 4).

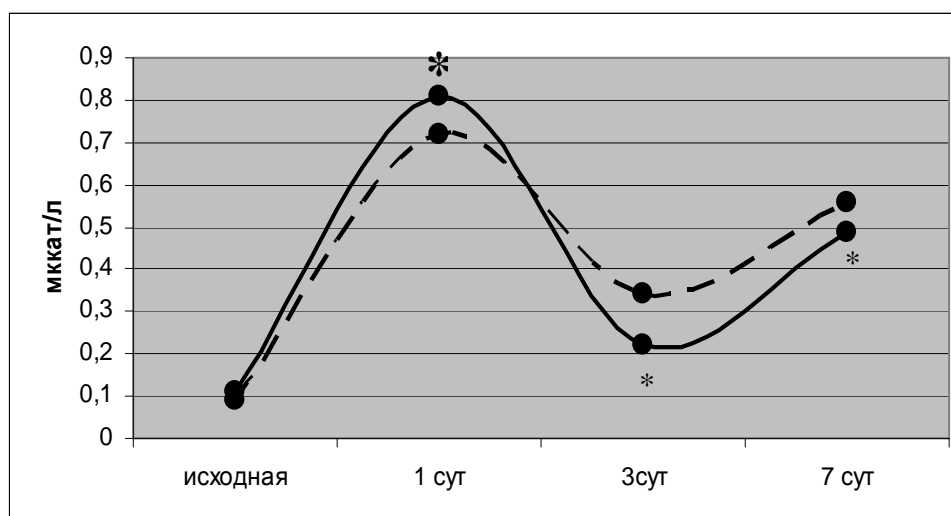


Рис. 4. Активность АсАТ в сыворотке крови у крыс самок и самцов в динамике экспериментального инфаркта миокарда

Однако у самцов в данный срок исследования этот показатель был выше, чем у самок, на 12,5 %. На 3 и 7 сутки, напротив, активность АсАТ у самок оказалась выше, чем у самцов, соответственно на 54,6 и 14,3 %. Еще одним информативным показателем при ИМ является активность АлАТ [1] в сыворотке крови, которая в 1 сутки возрастает у всех животных, но у самок она выше, чем у самцов, на 53,1 % (рис. 5). На 3 и 7 сутки ЭИМ у самцов этот показатель нормализовался, а у самок на 3 сутки он превышал контроль, а также уровень ее у самцов на 28,6 %.

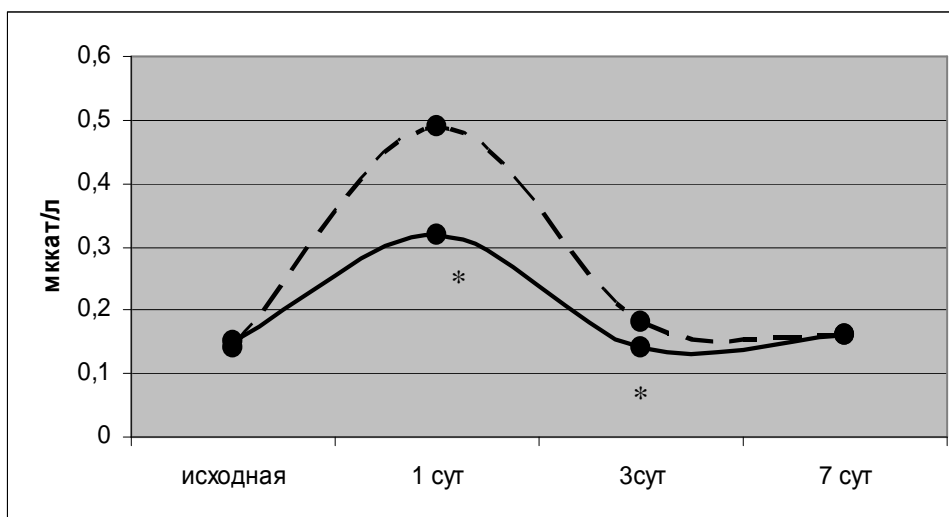


Рис. 5. Активность АЛТ в сыворотке крови у крыс самок и самцов в динамике экспериментального инфаркта миокарда

Если учитывать, что размеры зоны некроза у крыс самок почти в 2 раза меньше, чем у крыс самцов, то почти равная активность маркерных ферментов сердечной ткани в сыворотке крови именно у крыс-самок свидетельствует о более значительном нарушении проницаемости мембран кардиомиоцитов именно у них. Можно предполагать, что, несмотря на большие размеры, зоны некроза при развитии ИМ, «интактные» (отдаленные от инфаркта и непораженные) участки миокарда у самцов находятся в лучшем состоянии, чем у самок. У последних же, вероятно, ИМ приводит к генерализованному поражению всего сердца, и в силу малой реактивности последнего наблюдается развитие зоны некроза меньших размеров, но с худшим состоянием всего миокарда, чем у самцов.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали, что при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс самок на 7 сутки течения патологии развивается зона некроза с меньшими размерами, чем у крыс самцов. Однако активность кардиоспецифичных ферментов находится практически на уровне крыс самцов, а в некоторых ситуациях даже превышает его. Результаты свидетельствуют о более тяжелом течении ИМ у крыс самок: если поражения миокарда при его инфаркте у крыс самцов имеет локализованный характер, то у крыс самок оно имеет генерализованный характер.

Список литературы

1. Аронов Д. М. Руководство по кардиологии / под ред. Е. И. Чазова. – М.: Медицина, 1992. – Т. 3. – С. 594–640.

2. Блужас Ю., Бернотене Г., Радишаускас Р. Медицинская помощь лицам 25 – 84-летнего возраста, заболевшим острым инфарктом миокарда в Каунасе в 1996 г., по данным Регистра ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2003. – Т. 43, № 5. – С. 25 – 28.
3. Волгина Г. В., Потамская М. А., Семенова Н. К. Инфаркт миокарда у женщин // Ишемическая болезнь сердца и атеросклероз. – М., 1984. – С. 29–32.
4. Гафаров В. В. Инфаркт миокарда (вопросы эпидемиологии) // Тер. арх. – 1993. – № 1. – С. 31–37.
5. Коган А. Х. Моделирование инфаркта миокарда. – М., 1979. – 30 с.
6. Ферментная диагностика острого инфаркта миокарда: Метод. рекомендации. – Саратов, 1992. – 24 с.
7. Махмудов Б. Х., Кадырова Ф. Р. Заболеваемость, смертность и летальность больных острым инфарктом миокарда в Ташкенте // Тер. арх. – 1990. – № 1. – С. 23–26.
8. 10 – летний мониторинг заболеваемости, смертности, летальности от инфаркта миокарда и мозгового инсульта / В. В. Гафаров, Н. Г. Козел, И. А. Архипенко и др. // Тер. арх. – 1993. – № 4. – С. 9–13.
9. Roberts A., Cipriano P., Alonso D. Evaluation of methods for the quantification of experimental myocardial infarction // Circulation. – 1978. – Vol.54, № 1. – P. 35–40.
10. Sex differences in management and outcome after acute myocardial infarction in the 1990s: A prospective observational community – based study. Israeli Thrombolytic Survey Group / S. Gottlieb, D. Harpaz, A. Shotan et al // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 20. – P. 2484–2490.
11. Sex differences in risk factors, treatment and mortality after acute myocardial infarction: an observational study / B. Hanratty, D. A. Lawlor, M. B. Robinson et al. // J. Epidemiol. Community Health. – 2000. – Vol. 54, № 12. – P. 912–916.
12. Sex differences in survival after myocardial infarction in Sweden; data from the Swedish National Acute Myocardial Infarction Register / A. Rosengren, C. L. Spetz, M. Koster et al. // Europ. Heart J. – 2001. – Vol. 22, № 4. – P. 314–322.
13. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction / V. Vaccarino, H. M. Krumholz, J. Yarzebski et al. // Ann. Intern. Med. – 2001. – Vol. 134, № 3. – P. 173–181.