

М.Б. Даутова, А.М. Бауедимова, С.О. Осикбаева,
М.С. Журунова, Е.А. Ерлан

Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,
Кафедра нормальной физиологии с курсом валеологии

КАРДИОМАРКЕРЫ СЕРДЦЕ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОЛОГИИ

В данной статье приведены сведения о методах диагностики сердечно-сосудистой системы, патологии ССС и показатели крови, характеризующие состояние ССС. А также дается оценка сердечно-сосудистых заболеваний с помощью кардиомаркеров. Авторам предложено совместное использование биомаркеров в экспериментальной биологии

Ключевые слова: сердечно-сосудистый заболевание, кардиомаркеры, тропонин, миоглобин, гемоглобин, эритроцит, некроз, креатинкиназа МВ

Введение.

В настоящее время экспериментальная биология нуждается в более чувствительных методах оценки поражения миокарда и, на данном этапе, этими показателями могут стать биомаркеры сердца.

Биомаркеры – это вещества, которые вырабатываются определенными клетками и могут быть обнаружены в крови. Чтобы биомаркер был применим в клинической практике, необходимо, чтобы его количество изменялось пропорционально развитию патологических процессов, характеризующих заболевание, и врач мог определить наличие, тяжесть и прогнозы болезни. Первыми биомаркерами сердца были: аспарта-таминотрансфераза, лактатдегидрогеназа и креатин-фосфокиназа, но они не показали своей диагностической ценности в связи с наличием большого количества изоферментов в скелетной мускулатуре. На сегодняшний день высокую чувствительность дают сердечный тропонин и миоглобин.

Целью нашего исследования было определить возможность использования современных кардиомаркеров для диагностики, прогноза и мониторинга заболеваний сердца у крыс.

Миоглобин – гем содержащий хромопротеид; представляет собой легкую цепь миозина с молекулярной массой 17,6 кДа. Является белком, транспортирующим кислород в скелетных мышцах и миокарде. Миоглобин связывается с белками крови; при повреждении миокарда и скелетных мышц легко и быстро попадает в кровь и затем быстро экскретируется с мочой, кислород связывающий белок скелетных мышц и мышцы сердца.

Миоглобин скелетных мышц и миоглобин миокарда (сердечной мышцы) слегка различны по аминокислотной последовательности. В практической медицине этот факт используется для определения диагноза инфаркта миокарда по появлению специфического «сердечного» изоформа миоглобина (равно как и «сердечных» изоформ некоторых мышечных ферментов) в крови.

В нормальных условиях, в отсутствие повреждения или воспаления мышечной ткани, миоглобин в кровь не попадает.

Подобно гемоглобину, миоглобин высоко токсичен при его нахождении в свободном состоянии в плазме крови: крупные молекулы миоглобина могут закупоривать канальцы почек и приводить к их некрозу; конкурируя с гемоглобином эритроцитов за связывание с кислородом в лёгких и не выполняя функцию отдачи кислорода тканям, свободный миоглобин ухудшает кислородное снабжение тканей и приводит к развитию тканевой гипоксии. Само отравление организма свободным миоглобином и как следствие острая почечная недостаточность и тканевая гипоксия — одна из главных причин смерти при синдроме длительного сдавления (краш-синдром), встречающемся при тяжелых травмах со сдавлением или размозжением значительных количеств мышечной ткани.

Тропонин I.

Комплекс **тропонина** входит в состав сократительной системы мышечной клетки. Он образован тремя белками: тропонином Т, образующим связь с тропомиозином, тропонином I, который может ингибировать АТФазную активность, и тропонином С, обладающим значительным сродством к Ca²⁺. Содержание тропонина Т в миокардиоцитах примерно в 2 раза превышает уровень тропонина I. Для тропонина I различия в последовательности аминокислот между сердечной и скелетной изоформами составляют около 40%. Тропонины содержатся в клетках преимущественно в структурно-организованной форме, однако их небольшое количество находится в цитоплазме в свободном виде - примерно 6-8% всего сердечного тропонина Т и 2,8-4,1% тропонина I.

У здоровых лиц **тропонины** в крови не обнаруживаются. Выраженная, но кратковременная ишемия, не сопровождающаяся гибелью миокардиоцитов, не приводит к повышению уровня тропопинов. При развитии некроза миокарда тропопины поступают в периферический кровоток как в свободном, так и в связанном с другими компонентами тропопинового комплекса виде. Повышение уровня тропопина I в крови отмечается через 4-6 ч после острого приступа (у 50% больных), достигает максимума на 2-й день и приходит к норме между 6-ми и 8-ми сутками. Процесс освобождения тропопина I имеет однофазный характер, а тропопина Т - двухфазный, что обусловлено большим содержанием его цитоплазматической фракции. Если растворенные в цитозоле белки (миоглобин) относительно быстро вымываются из зоны некроза, деструкция сократительного аппарата кардиоцитов более продолжительна по времени, поэтому увеличение уровня тропопинов определяется до 8-10 дней после начала ИМ. Этот длительный период выхода тропопинов в кровь увеличивает вероятность того, что положительный результат его определения был правильным, особенно в подострой фазе ИМ. «Диагностическое окно» (время выявления повышения фермента или белка при патологических изменениях) для тропопинов увеличивается в 4 раза по сравнению с КК и в 2 раза по сравнению с ЛДГ. Интервал абсолютной диагностической чувствительности при остром ИМ для тропопинов составляет 125-129 ч, для КК и ЛДГ - 22 и 70 ч, соответственно.

Специфичность методов определения тропонинов в крови при ИМ составляет 90% и превосходит специфичность для КК, ЛДГ и миоглобина. Высокая специфичность тропонинов делает их особенно ценными в диагностике ИМ после электроимпульсной терапии, реанимационных мероприятий, хирургических вмешательств, поскольку КК в подобных ситуациях существенно «реагирует» на повреждение скелетных мышц.

Креатинкиназа.

Уровень креатинкиназы широко используется при диагностике повреждения миокарда, хотя обнаружение ее в крови не специфично для инфаркта. Клиницисты охотно ее используют, поскольку ее определение возможно в течение нескольких часов после начала приступа. Однако креатинкиназа сама по себе не является «идеальным» маркером, потому что ее концентрация повышается и при других заболеваниях. Уровень в крови креатинкиназы обычно превышает верхнюю границу нормы в течение 3-8 часов, с пиком к 10-20 часам после начала инфаркта и возвращается к нормальному через 2-3 дня. Концентрация креатинкиназы увеличивается при хронических заболеваниях мышц и после физических упражнений.

Материалы и методы исследования.

В качестве экспериментальных животных использованы - 60 беспородных белых крыс (преимущественно самцы): молодые особи 1,5 месячного и взрослые особи 15 месячного возраста. Уход за животными осуществлялся в соответствии с требованиями «Правил проведения доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в РК» (от 25 июля 2007 года N 442). Метод обезболивания и эвтаназии – наркотизирование эфиром.

Предварительно была смоделирована патология сердечно-сосудистой системы, путем создания стрессогенной ситуации, гиподинамии и ИМТ для крыс экспериментальной группы. Далее была создана парабиотическая модель с целью изучения влияния крови молодых особей на возникшие изменения показателей крови у взрослых особей с патологией ССС[6,7].

Все животные были разделены на шесть групп: 1- контрольная (взрослые особи), 2- контрольная (молодые особи), 3- взрослые особи с патологией ССС, 4- после парабиоза (взрослые особи), 5-после парабиоза (молодые особи), 6 - взрослые особи с введенной плазмой крови молодых крыс.

Забор крови производился из нижней полой вены, в одно и то же время, натощак. Аналитические измерения проводили с соблюдением стандартизованных методик на апробированных заводских реагентах с обязательным проведением контроля качества на автоматизированных приборах, что позволило минимизировать ошибки и нивелировать влияние человеческого фактора.

Результаты и обсуждение.

Определялись следующие показатели крови: величины общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, а также тропонин I и миоглобина.

Таблица 1 - Влияние крови молодых особей на биохимические свойства крови и кардиомаркеры.

Показатели	N	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа	6 группа
Тропонин I	0,04± 0,001	0,013	0,012	0,033	0,027	0,105	0,03
Миоглобин	0,175± 0,005	0,201	0,117	0,784	0,513	0,221	0,427
Креатинкиназа	191± 29	143	127	675	327	290	311
Холестерин	1,8± 0,03	0,83	0,67	2	1,14	0,96	1,11
ХЛВП	0,74± 0,02	0,61	0,81	0,56	0,77	0,79	0,72
ХЛНП	0,52± 0,04	0,08	0,15	0,2	0,24	0,19	0,27
Триглицериды	1± 0,02	0,55	0,61	0,32	0,96	0,81	0,88
Лактатдегидрогеназа	435± 102	335	276	673	482	369	515

Развитие патологии ССС сопровождалось изменениями в крови кардиомаркеров – своего рода сердечных индикаторов, которые позволяют идентифицировать нарушения, связанные с работой сердечно-сосудистой системы, а также липидного спектра (снижение уровня ЛПВП на фоне повышения уровней общего холестерина, ЛПНП) [8].

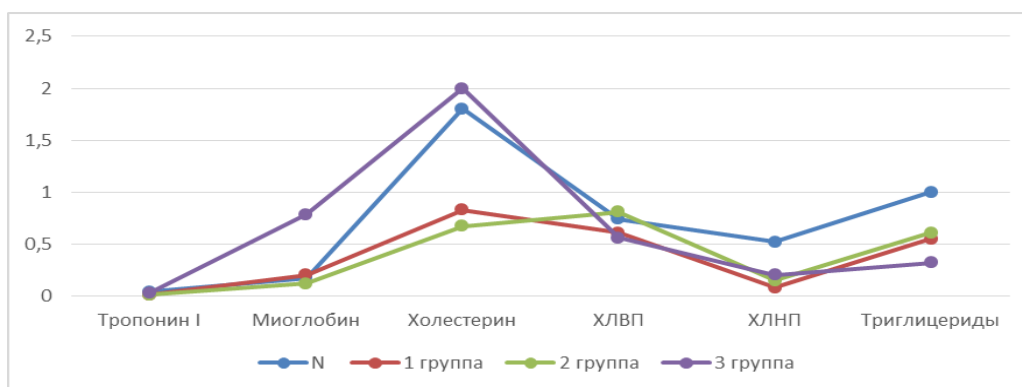


Диаграмма 1 - Показатели крови у крыс в норме и с патологией ССС (N, 1-3 группы)

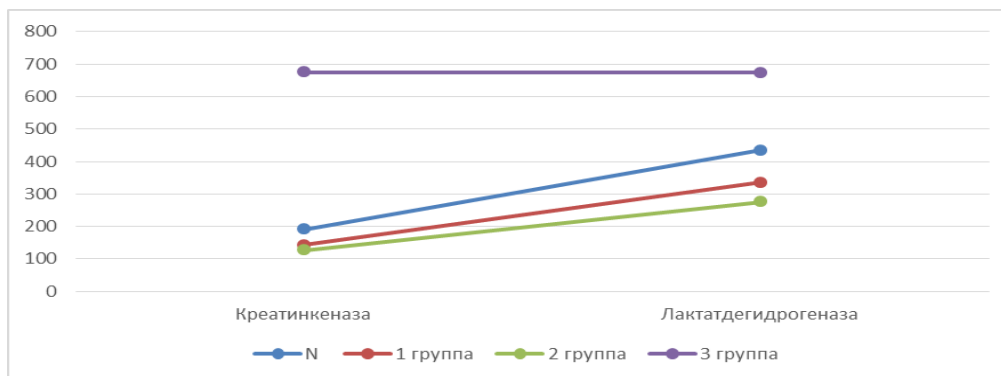


Диаграмма 2 - Показатели крови у крыс в норме и с патологией ССС (N, 1-3 группы)

По данным анализа показатели крови у 1 и 2 контрольных групп находятся в пределах нормы. У 3 группы с патологией ССС отмечается повышение миоглобина, креатинкиназы и лактатдегидрогеназы, что говорит о наличии повреждения мышечной ткани, в том числе и миокарда, тромботических изменений, а значит риск возникновения инфаркта миокарда очень высок. Также выявлено повышение уровня тропонина до верхних границ нормы.

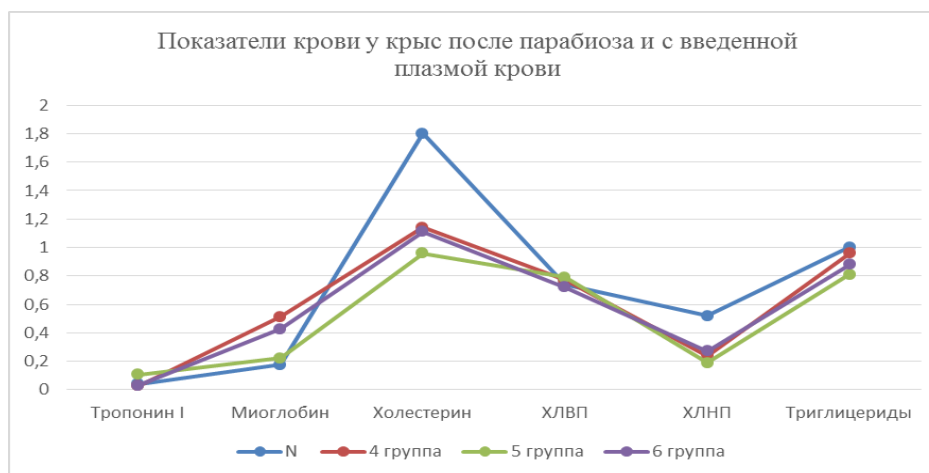


Диаграмма 3 - Показатели крови у крыс после парабиоза и с введенной плазмой крови (N, 4-6 группы)

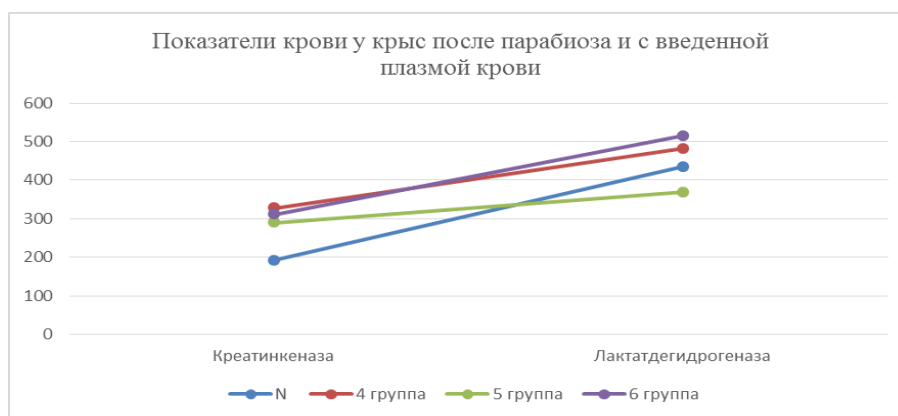


Диаграмма 4 - Показатели крови у крыс после парабиоза и с введенной плазмой крови (N, 4-6 группы)

В 4 группе (взрослые крысы после парабиоза) наблюдается снижение уровня миоглобина на 34,5%, креатинкиназы на 51,5%, лактатдегидрогеназы на 28,3%, уровень тропонина снижен на 18%, а также незначительное снижение общего холестерина с повышением уровня ЛПВП, что свидетельствует о снижении риска возникновения патологии ССС. В 5 группе (молодые крысы после парабиоза) отмечается повышение уровней тропонина, миоглобина и креатинкиназы, что свидетельствует о снижении функции сердечно-сосудистой системы. В 6 группе наблюдается снижение уровня миоглобина на 45,5%, креатинкиназы на 53,9%, лактатдегидрогеназы на 23,4%, уровень тропонина снижен на 9%, а также снижение холестерина с повышением уровня ЛПВП, что также говорит о снижении риска возникновения патологии ССС.

Выводы.

В настоящее время никакой сердечный маркер не является идеальным. Однако текущие исследования показывают целесообразность использования нескольких маркеров вместе. Совместное использование миоглобина, креатинкиназы-МВ и тропонина I является «идеальным маркером» при диагностике сердечно-сосудистого заболевания. Проведенный наша исследования поддерживают совместное использование сердечных маркеров при диагностике сердечных заболеваний

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Б.В. Петровский Кровь // Большая медицинская энциклопедия. - М.: Советская энциклопедия, 1980. — Т. 2. – С. 88-94.
- 2 Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – М.: 2005. – 263 с.
- 3 Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes // Clinical Chemistry. - 2007. - №53(4). - P. 552-574.
- 4 Apple FS, Chung AY, Kogut ME et al. Decreased patient charges following implementation of point-of-care cardiac troponin monitoring in acute coronary syndrome patients in a community hospital cardiology unit // Clin Chim Acta. - 2006. - V.370(1). - P.191-195.
- 5 Хавинсон В.Х., Трофимова С.В., Винер И.А. Методика повышения резервных возможностей организма спортсменов высокой квалификации, специализирующихся в сложнокоординационных видах спорта, с помощью пептидных биорегуляторов. Методические рекомендации. – СПб.: Ин-т биорегуляции и геронтологии, 2012. - 22 с.
- 6 Brack A.S. Ageing of the heart reversed by youthful systemic factors! // EMBOJ. - 2013. - V. 32. - № 16. - P. 2189– 2190.
- 7 Laviano A. Young blood // N. Engl. J. Med. - 2014. - V. 371. - P. 573–575.

М.Б. Даутова, А.М. Бауедимова, С.О. Осикбаева,

М.С. Журунова, Е.А. Ерлан

*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті,
Валеология курсымен қалыпты физиология кафедрасы*

ЖҮРЕК ҚАН ТАМЫРЛАРЫН АУРУЛАРЫНЫҢ АЛДЫН АЛУ МАҚСАТЫНДА ЖҮРЕК БИОМАРКЕРЛАРЫН ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬДІ БИОЛОГИЯДА ҚОЛДАНУ

Түйін: Бұл мақалада жүрек-қан тамырлары жүйесін диагностикалау, жүрек-қан тамырлары ауруларын диагностикалау әдістері және патологиялық күйді сипаттайтын қан параметрлері туралы ақпарат қамтылады. Сондай-ақ, жүрек маркерлері арқылы жүрек-қан тамырлары ауруларын бағалайды. Авторлар эксперименттік биологияда биомаркерлерді қолдануға шақырады

Түйінді сөздер: Жүрек-қан тамырлары аурулары, жүрек маркерлері, тропонин, миоглобин, гемоглобин эритроциттер, некроз, креатинкиназа

**M.B. Dautova, A.M. Bauyedimova, S.O. Osikbayeva,
M.S. Zhurunova, A.E. Erlan**
*Asfendiyarov Kazakh National medical university
Department normal physiology with a valueology course*

**CARDIOMARKERS HEART FOR PREDICTION OF CARDIAC VASCULAR DISEASES
IN THE EXPERIMENTAL BIOLOGY**

Resume: This article provides information on the methods of diagnosing the cardiovascular system , pathology of cardiac disease and indexes of blood characterizing a condition of cardiovascular systeme. Assessment of cardiovascular diseases with the help of cardiomarkers are given. The authors proposed the combine using of biomarkers in experimental biology

Keywords: cardiac -vascular disease, cardiomarkers, troponin, myoglobin, hemoglobin, erythrocyte, necrosis, creatine kinase.