

УДК 616-092.9

https://doi.org/10.33619/2414-2948/103/26

## ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА НА ДИНАМИКУ КАРДИОСПЕЦИФИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ В КРОВИ У КРОЛИКОВ С МОДЕЛИРОВАННЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПРИ КРАТКОСРОЧНОЙ АДАПТАЦИИ К ВЫСОКОГОРЬЮ

©Акынбекова Н. Б., ORCID: 0000-0001-8630-1485, SPIN-код: 8976-9680,  
Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,  
г. Бишкек, Кыргызстан, nuriza.akynbekova@bk.ru

©Махмудова Ж. А., ORCID: 0000-0001-5057-9215, SPIN-код: 5730-7833, д-р биол. наук,  
Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,  
г. Бишкек, Кыргызстан, zhyldyz.makhmudova@yandex.com

©Таалайбекова М. Т., ORCID: 0000-0002-1115-6233, SPIN-код: 2748-8342,  
канд. биол. наук, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева  
г. Бишкек, Кыргызстан, meka\_0694@mail.ru

©Иманходжаев Д. А., Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К.  
Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан

©Баатырова Н. Ж., Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К.  
Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан, nurai-71@mail.ru

## EFFECT OF L-ARGININE ON THE DYNAMICS OF CARDIO-SPECIFIC ENZYMES IN THE BLOOD IN RABBIT WITH SIMULATED ATHEROSCLEROSIS DURING SHORT-TERM ADAPTATION TO HIGH ALTITUDES

©Akynbekova N., ORCID: 0000-0001-8630-1485, SPIN-code: 8976-9680,  
I.K. Akhunbaev Kyrgyz state medical academy, Bishkek, Kyrgyzstan, nuriza.akynbekova@bk.ru

©Makhmudova Zh., ORCID: 0000-0001-5057-9215, SPIN-code: 5730-7833, Dr. habil., I.K.  
Akhunbaev Kyrgyz state medical academy,  
Bishkek, Kyrgyzstan, zhyldyz.makhmudova@yandex.com

©Taalaibekova M., ORCID: 0000-0002-1115-6233, SPIN-code: 2748-8342, Ph.D.,  
I.K. Akhunbaev Kyrgyz state medical academy, Bishkek, Kyrgyzstan, meka\_0694@mail.ru

©Imankhodzhaev D., I.K. Akhunbaev Kyrgyz state medical academy, Bishkek, Kyrgyzstan

©Baatyrova N., I.K. Akhunbaev Kyrgyz state medical academy,  
Bishkek, Kyrgyzstan, nurai-71@mail.ru

*Аннотация.* С целью выяснения влияния L-аргинина на течение экспериментального атеросклероза у кроликов мы исследовали следующие показатели кардиоспецифических ферментов: высокочувствительный С-реактивный белок и тропонин I в сыворотке крови. Обсуждается биологическое действие L-аргинина, выполняющего важную роль в регуляции функционального состояния сосудистой стенки при атеросклеротических повреждениях. Выявлено, что пероральное введение L-аргинина в дозе 170 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 30 дней животным, с экспериментальным атеросклерозом приводит к снижению концентрации исследуемых показателей кардиоспецифических ферментов в крови.

*Abstract.* In order to clarify the effect of L-arginine on the course of experimental atherosclerosis in rabbits, we examined the following indicators of cardiac-specific enzymes: high-sensitivity C-reactive protein and troponin I in blood serum. The biological effect of L-arginine, which plays an important role in regulating the functional state of the vascular wall in atherosclerotic lesions, is discussed. It was found that oral administration of L-arginine at a dose of 170 mg/kg body weight once a day for 30 days to animals with experimental atherosclerosis leads

to a decrease in the concentration of the studied parameters of cardiac-specific enzymes in the blood.

*Ключевые слова:* высокогорье, L-аргинин, оксид азота, атеросклероз, кардиоспецифические ферменты, высокочувствительный С-реактивный белок, тропонин I.

*Keywords:* highlands, L-arginine, nitric oxide, atherosclerosis, cardiac-specific enzymes, high-sensitivity C-reactive protein, troponin I.

Известно, что основная причина смертности среди населения от коронарной болезни сердца — атеросклероз. Атеросклероз — хроническое заболевание, скопление холестерина в стенках сосудов в виде холестериновых бляшек является нарушением липидного обмена. Ежегодно более 17,5 миллионов человек в мире умирают от сердечно - сосудистой патологии. В Кыргызстане этот показатель значительно превышен и достигает более 18 тысяч человек в году [1, 2].

Кыргызстан — горная страна, около 94% нашей страны занимают горы. Из них 41% относится к суровым высокогорьям, расположенным выше 3000 м [3]. С каждым годом увеличивается количество людей, перемещающихся в горные местности. В процессе адаптации к высокогорью, метаболические процессы обеспечения миокарда кислородом приводят к формированию структурных изменений в миокарде [4]. В связи с этим возникает необходимость изучения факторов высокогорья на состояние организма для проведения лечебных и профилактических мер по сохранению их здоровья [5].

Дисфункция эндотелия относится к ранним маркерам сосудистых нарушений и представляется существенным фактором развития атеротромбоза; она характеризуется дисбалансом вазодилатирующих и вазоконстрикторных субстанций, повышенной экспрессией молекул межклеточной адгезии [6-8]. Одним из основных механизмов развития патологии сердечно - сосудистой системы является эндотелиальная дисфункция сосудов. Первопричиной возникновения дисфункции эндотелия является перекисное окисление липидов, играющее основную роль в накоплении модифицированных ЛПНП (липопротеинов низкой плотности). В связи с этим большой контингент людей с атеросклеротическими поражениями подвергается риску развития сердечно - сосудистых заболеваний.

Одним из важных соединений, улучшающих метаболизм кардиомиоцитов при ишемии миокарда, является донор NO — L-аргинин. В качестве испытуемого лекарственного препарата использовали метаболический препарат L-аргинин. Интерес к L-аргинину связан, прежде всего, с его ролью в эндогенном синтезе оксида азота (NO), участвующего в регуляции функционального состояния сосудистой стенки [9]. Согласно многочисленным исследованиям пероральное и парентеральное введение L-аргинина восстанавливает эндотелиальную продукцию NO при таких заболеваниях, как атеросклероз, гипертоническая болезнь. NO-опосредованный эффект L-аргинина проявляется в повышении способности сосудов к вазодилатации, снижении агрегации тромбоцитов, подавлении пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [10, 11].

Изучение литературных данных отечественных и зарубежных авторов показало, что до настоящего времени в Кыргызской Республике не проводились экспериментальные исследования по изучению особенностей действия L-аргинина на сердечно-сосудистую систему в условиях высокогорья.

*Цель исследования* — изучение биохимических показателей кардиоспецифических ферментов в сыворотке крови у кроликов с моделированным атеросклерозом на фоне терапии и профилактики L-аргинином при краткосрочной адаптации к высокогорью.

#### *Материалы и методы исследования*

Эксперименты проводились на лабораторных кроликах обоего пола в возрасте 8-12 месяцев массой 3,5-4,5 кг на высокогорной научной базе (перевал Туя - Ашу, 3200 м над у м) и в Межотраслевом Учебно-Научном Центре биомедицинских исследований Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (г. Бишкек, 720 м над у м).

Забор крови у экспериментальных животных осуществлялся в пробирку при декапитации в соответствии с рекомендациями Приложения 4 к Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [12].

В эксперименте использованы 30 лабораторных кроликов, которые были разделены на 5 групп по 6 кроликов в каждой:

1 группа — интактные животные в условиях низкогогорья,

2 группа — интактные животные на 3 сутки пребывания в условиях высокогорья,

3 группа — животные с моделированным атеросклерозом (атеросклероз моделировали по методу Аничкова пероральным введением холестерина в дозе 500 мг/кг массы тела 1 раз в сутки),

4 группа — животные с моделированным атеросклерозом на фоне применения L-аргинина (пероральное введение L-аргинина в дозе 170 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение месяца),

5 группа — животные, которым вводили холестерин одновременно с L-аргинином в течение 30 дней (профилактика).

При проведении исследований использовался L-аргинин в виде капсул под торговым наименованием «Вазотон», производства Российской компании «Алтайвитамины».

До и после моделирования атеросклероза, а также после введения L-аргинина исследовались следующие показатели кардиоспецифические маркеры — высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови на автоматическом биохимическом анализаторе Vitros 250 и тропонин I на планшетном фотометр — анализаторе HUMAREADER HS методом иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS 16.0. Данные представляли в виде среднее значение  $\pm$  средняя статистическая ошибка (Independent Samples T-Test). За уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

#### *Результаты исследований и их обсуждение*

В крови у кроликов на 3 сутки пребывания животных в условиях высокогорья, по сравнению с интактными животными низкогогорья отмечалось возрастание количества в сыворотке крови высокочувствительного С-реактивного белка с  $1,96 \pm 0,3$  до  $42,7 \pm 1,4$  мг/л ( $p < 0,01$ ), и недостоверное снижение уровня тропонина I с  $0,12 \pm 0,02$  до  $0,10 \pm 0,01$  нг/мл ( $p < 0,6$ ).

У кроликов с моделированным атеросклерозом на 3-и сутки пребывания животных в условиях высокогорья отмечалось снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка — с  $42,7 \pm 1,4$  до  $28,3 \pm 1,0$  мг/л ( $p < 0,001$ ), и повышение уровня тропонина I с  $0,10 \pm 0,01$  до  $0,45 \pm 0,02$  нг/мл ( $p < 0,01$ ).

После лечения кроликов с атеросклерозом L-аргинином в сыворотке крови животных наблюдалось снижение количества кардиоспецифических маркеров: высокочувствительного

С-реактивного белка — с  $28,3 \pm 1,0$  до  $11,4 \pm 0,3$  мг/л ( $p < 0,001$ ), и тропонина I значительно снизилось с  $0,45 \pm 0,02$  до  $0,07 \pm 0,01$  нг/мл, при  $p < 0,001$ .

У кроликов, получивших холестерин одновременно с L-аргинином в течение 30-днев, уровень С-реактивного белка снизился почти в 2 раза по сравнению с животными 3 группы, и составил  $13,1 \pm 0,2$  ммоль/л, при  $p \leq 0,001$ . Уровень тропонина I в крови у данной группы животных также снизился по сравнению с животными с моделируемым атеросклерозом с  $0,45 \pm 0,02$  до  $0,28 \pm 0,008$  нг/мл, при  $p \leq 0,001$  (Рисунок).

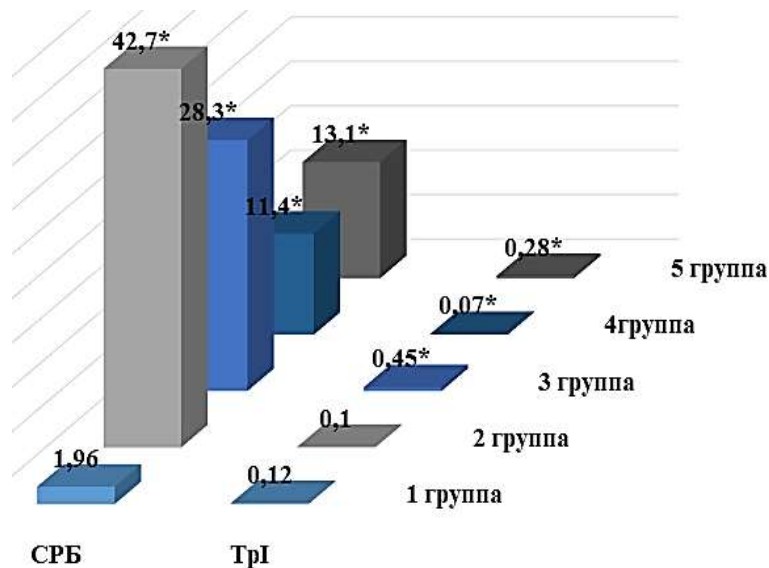


Рисунок. Динамика показателей кардиоспецифических маркеров в сыворотке крови контрольных и опытных кроликов на 3-и сутки адаптации к высокогорью: \* -  $p < 0,05$  при сравнении 2 группы с 1 группой; 3 группы со 2 группой; 4 группы с 3 группой; 5 группы с 3 группой.

Данное исследование является одним из вариантов оценки уровня высокочувствительного С-реактивного белка, предназначенного для дополнительного выявления сердечно-сосудистых рисков у пациентов, отнесенных в группу умеренного риска по базовым факторам. Для более точной оценки этой группы, целесообразно определять дополнительные биомаркеры, в том числе маркер воспаления: интерлейкины (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ), циклооксигеназы (COX-1 и COX-2) и простагландины (PGE2 и PGH2).

Воспаление сосудистой стенки, которое невозможно обнаружить с помощью общего анализа крови, возможно определить с помощью высокочувствительного С-реактивного белка, активно реагирующего на воспалительный процесс. Его незначительное повышение, особенно в сочетании с увеличением коэффициента атерогенности, ростом триглицеридов и общего холестерина является достоверным критерием диагностики. Оно позволяет точно оценить риск развития патологии сердца и сосудов у конкретного пациента.

Белок сердечной мышцы внутриклеточного типа называется тропонином и бывает 2 типов: тропонин Т и тропонин I. Тропонин I исчезает из крови больного через 10 дней после острого состояния, а тропонин Т остается в кровотоке в течении 2 недель. Тропоновый тест помогает не только поставить правильный диагноз, но и определить срок давности заболевания.

НО-опосредованный эффект L-аргинина проявляется в повышении способности сосудов к вазодилатации, снижении агрегации тромбоцитов, подавлении пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. Эффект наиболее выражен у больных с

гиперхолестеринемией и исходно сниженной реактивностью кровеносного русла. Длительный пероральный прием L-аргинина замедляет прогрессирование атеросклероза.

#### Вывод

Резюмируя результаты изучения кардиоспецифических маркеров и морфологических изменений сосудов миокарда, можно сделать вывод, что описанные изменения свидетельствуют о корригирующем воздействии L-аргинина на экспериментальный атеросклероз у кроликов при краткосрочной адаптации к высокогорью.

#### Список литературы:

1. Jay Widmer R., Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease // *Global Cardiology Science and Practice*. 2014. V. 2014. №3. P. 43. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2014.43>
2. Акынбекова Н. Б., Махмудова Ж. А., Таалайбекова М. Т., Мамышов А. Ж. Метаболическая роль предшественников оксида азота при атеросклерозе с точки зрения биохимии // *Здравоохранение Кыргызстана*. 2022. Т. 1. С. 33-38. <https://doi.org/10.51350/zdravkg202231433>
3. Таалайбекова М. Т., Махмудова Ж. А. Кардиоспецифические ферменты как маркеры течения кардионекроза в условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью на фоне применения милдроната // *Здравоохранение Кыргызстана*. 2021. №3. С. 125-132. <https://doi.org/10.51350/zdravkg-2021-9316125>
4. Арабова З. У., Шукуров Ф. А., Халимова Ф. Т. Современные аспекты изучения адаптационных возможностей организма к условиям высокогорья (обзор литературы) // *Биология и интегративная медицина*. 2022. №3 (56). С. 4-47.
5. Vanhoutte P. M. Endothelial control of vasomotor function from health to coronary disease // *Circulation journal*. 2003. V. 67. №7. P. 572-575. <https://doi.org/10.1253/circj.67.572>
6. Teerlink J. R. Endothelins: pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure // *Current Heart Failure Reports*. 2005. V. 2. №4. P. 191-197. <https://doi.org/10.1007/BF02696649>
7. Oliveira G. H. M. Novel serologic markers of cardiovascular risk // *Current Atherosclerosis Reports*. 2005. V. 7. №2. P. 148-154. <https://doi.org/10.1007/s11883-005-0038-9>
8. Намсараев Ж. Н., Тхостова Э. Б., Леонова М. В., Белоусов Ю. Б., Абильдинова А. Ж., Глезер М. Г. Клиническая эффективность и вазопротективное действие препаратов из группы ингибиторов АПФ и бета-адреноблокаторов у больных артериальной гипертонией // *Российский кардиологический журнал*. 2004. №1. С. 38-44.
9. Абдуллаев Р. Ф., Меликов А. А., Гусейнова Р. Р. Влияние L-аргинина на феномен ишемического прекодиционирования у больных стабильной стенокардией напряжения // *Украинский журнал гематологии и трансфузиологии*. 2012. №4. С. 76-79.
10. Рахматуллина Ф. Ф. Влияние оксида азота и веществ, участвующих в его метаболизме на показатели сердечно-сосудистой системы крыс при экспериментальном инфаркте миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2005. 21 с.
11. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях ETS №123 (Страсбург, 18 марта 1986 г). <https://rm.coe.int/168007a6a8>

#### References:

1. Jay Widmer, R., & Lerman, A. (2014). Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Global Cardiology Science and Practice*, 2014(3), 43. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2014.43>
2. Akynbekova, N. B., Makhmudova, Zh. A., Taalaibekova, M. T., & Mamyshev, A. Zh. (2022). *Metabolicheskaya rol' predshestvennikov oksida azota pri ateroskleroze s tochki zreniya*



biokhimii. *Zdravookhranenie Kyrgyzstana*, 1, 33-38. (in Russian).  
<https://doi.org/10.51350/zdravkg202231433>

3. Taalaibekova, M. T., & Makhmudova, Zh. A. (2021). Kardiospetsificheskie fermenty kak markery techeniya kardionekroza v usloviyakh vysokogor'ya i pri readaptatsii k nizkogor'yu na fone primeneniya mildronata. *Zdravookhranenie Kyrgyzstana*, (3), 125-132. (in Russian).  
<https://doi.org/10.51350/zdravkg-2021-9316125>

4. Arabova, Z. U., Shukurov, F. A., & Khalimova, F. T. (2022). Sovremennyye aspekty izucheniya adaptatsionnykh vozmozhnostey organizma k usloviyam vysokogor'ya (obzor literatury). *Biologiya i integrativnaya meditsina*, (3 (56)), 4-47. (in Russian).

5. Vanhoutte, P. M. (2003). Endothelial control of vasomotor function from health to coronary disease. *Circulation journal*, 67(7), 572-575. <https://doi.org/10.1253/circj.67.572>

6. Teerlink, J. R. (2005). Endothelins: pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure. *Current Heart Failure Reports*, 2(4), 191-197. <https://doi.org/10.1007/BF02696649>

7. Oliveira, G. H. (2005). Novel serologic markers of cardiovascular risk. *Current Atherosclerosis Reports*, 7(2), 148-154. <https://doi.org/10.1007/s11883-005-0038-9>

8. Namsaraev, Zh. N., Tkhostova, E. B., Leonova, M. V., Belousov, Yu. B., Abil'dinova, A. Zh., & Glezer, M. G. (2004). Klinicheskaya effektivnost' i vazoprotektivnoe deistvie preparatov iz gruppy inhibitorov APF i beta-adrenoblokatorov u bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, (1), 38-44. (in Russian).

9. Abdullaev, R. F., Melikov, A. A., & Guseinova, R. R. (2012). Vliyanie L-arginina na fenomen ishemiicheskogo pre konditsionirovaniya u bol'nykh stabil'noi stenokardiei napryazheniya. *Ukrainskii zhurnal gematologii i transfuziologii*, (4)76-79. (in Russian).

10. Rakhmatullina, F. F. (2005). Vliyanie oksida azota i veshchestv, uchastvuyushchikh v ego metabolizme na pokazateli serdechno-sosudistoi sistemy krysa pri eksperimental'nom infarkte miokarda: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Kazan'. (in Russian).

11. Evropeiskaya konventsiya o zashchite pozvonochnykh zhivotnykh, ispol'zuemykh dlya eksperimentov ili v inykh nauchnykh tselyakh ETS №123 (Strasburg, 18 marta 1986 g). <https://rm.coe.int/168007a6a8>

Работа поступила  
в редакцию 08.05.2024 г.

Принята к публикации  
14.05.2024 г.

Ссылка для цитирования:

Акынбекова Н. Б., Махмудова Ж. А., Таалайбекова М. Т., Иманходжаев Д. А., Баатырова Н. Ж. Влияние L-аргинина на динамику кардиоспецифических ферментов в крови у кроликов с моделированным атеросклерозом при краткосрочной адаптации к высокогорью // Бюллетень науки и практики. 2024. Т. 10. №6. С. 219-224. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/103/26>

Cite as (APA):

Akynbekova, N., Makhmudova, Zh., Taalaibekova, M., Imankhodzhaev, D., & Baatyrova, N. (2024). Effect of L-Arginine on the Dynamics of Cardio-specific Enzymes in the Blood in Rabbit with Simulated Atherosclerosis during Short-term Adaptation to High Altitudes. *Bulletin of Science and Practice*, 10(6), 219-224. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/103/26>