

## МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕКСТРАКТУ ЕЛЕУТЕРОКОКУ

© О. Я. Міщенко

Національний фармацевтичний університет, ЦНДЛ, Харків

**Резюме:** проведено морфологічну оцінку кардіопротекторних властивостей класичного адаптогена екстракту елеутерококу порівняно з янтавітом.

Встановлено, що екстракт елеутерококу та янтавіт при профілактично-лікувальному режимі введення щуром з алкогольно-фуразолідоною кардіоміопатією проявляють кардіопротекторну дію, яка характеризується кращою організацією структури міокарда порівняно з міокардом тварин з групи контрольної патології. Під впливом досліджуваних чинників посилюються адаптогенно-компенсаторні можливості міокарда, що проявляється активацією серцевого м'яза та зниженням його гіпоксичних проявів: поліпшенням стану інтрамуральних артерій середнього калібру, зменшенням випадків реактивної клітинної реакції у міокарді.

**Ключові слова:** експериментальна кардіоміопатія, кардіопротекторна активність, янтавіт, екстракт елеутерококу.

**Вступ.** Адаптогени використовують для профілактики та комплексної терапії ряду захворювань з метою підвищення неспецифічної резистентності організму, проявляючи значний вплив на всі органи та системи, в тому числі і серцево-судинну систему. Характерною особливістю класичних адаптогенів є стабілізуювально-модулювальний вплив на можливі граничні стани з метою запобігання їх переходу у патологічні [1, 2].

Серцево-судинна система зазнає значних ушкоджень у результаті впливу стресу, що реалізуються через гіперактивацію симпатико-адреналової системи. Це може призводити до розвитку патологічних станів: ішемії, кардіоміопатії, артеріальної гіпертензії, інсультів і смерті [1]. Ефективними засобами для фармакотерапії таких станів є препарати метаболічної дії, зокрема препарати енергетичних субстратів (бурштинової кислоти), антиоксиданти природного походження та інші [1, 3, 4, 5, 6]. Кардіопротекторні властивості адаптогену екстракту елеутерококу описано в наукових дослідженнях [2, 7], проте вплив препарату, зокрема на морфологічний стан міокарда при кардіоміопатії, висвітлено недостатньо.

Мета роботи – встановити морфологічні особливості кардіопротекторних властивостей класичного адаптогена екстракту елеутерококу порівняно з бурштиновмісним засобом «Янтавітом».

**Методи дослідження.** Досліди проведено на нелінійних білих щурах-самцях з початковою масою 180–220 г. Токсичні речовини – етанол у дозі 5 г/кг у вигляді 25 % розчину внутрішньошлунково, фуразолідон – у дозі 100 мг/кг внут-

рішньоочередово вводили один раз на день протягом 10-ти тижнів, 5 днів на тиждень [8]. Досліджувані препарати тварини отримували внутрішньошлунково за годину до введення токсикантів один раз на день протягом десяти тижнів. Класичний адаптоген екстракт елеутерококу (виробництва ВАТ «Лубнифарм») вводили в дозі 2 мл/кг, яку найчастіше використовують в експериментальних дослідженнях та є ефективною [2]. Біологічно активну добавку з бурштиновою кислотою «Янтавіт» (виробництва ТОВ «ОСОКОР») – у дозі 270 мг/кг, розраховану для щурів відповідно до середньодобової дози для людини з урахуванням коефіцієнта видової стійкості [9]. На 10-му тижні експерименту тварин умертвляли під наркозом та забирали шматочки тканини серця для морфологічного дослідження. Для виготовлення гістологічних препаратів шматочки серця фіксували після повної зупинки скорочення органа в 10 % розчині формаліну. Поперечну пластинку з серця тварин вирізали через весь орган на рівні середини обох шлуночків. Проводили зневоднення матеріалу в спиртах зростаючої міцності з наступною заливкою у целоїдин-парафін. Для світлової мікроскопії зрізи фарбували гематоксиліном та еозином (Г–Е) [10]. Перегляд мікропрепаратів проводили під мікроскопом Mikros 400, мікрофотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровим фотоапаратом Nikon Cool Pix 4500. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Nikon Viiw 5. На гістологічних зрізах проводили оцінку ступеня ушкоджень структурних компонентів міокарда.

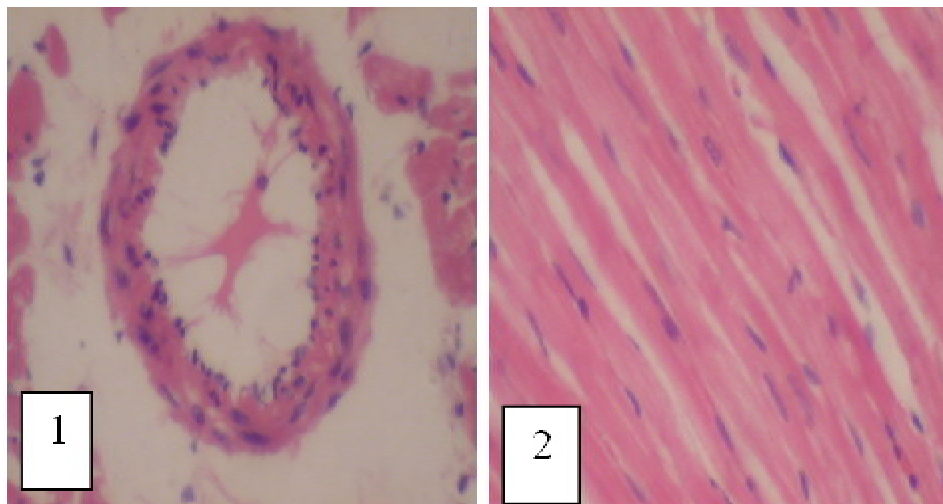
**Результати й обговорення.** Провідною ланкою патогенезу етанол-фуразолідонової кардіоміопатії виступає надмірна активація процесу вільнорадикального окиснення, зумовлена порушенням метаболізму етанолу, який є сильним прооксидантом [8, 11, 12, 13]. Поєднання етанолу з фуразолідом призводить до посилення токсичної дії алкоголю і швидкого розвитку ішемічного ушкодження міокарда за типом мікронекрозів [7].

Гістологічні дослідження показали, що у інтактних щурів ендокард та епікард тонкі. В них не

чітко розрізняють шари, наявні подовгасті та плоскої форми клітини ендотелію чи мезотелію з прилеглою тонкою смужкою волокнистої сполучної тканини. Міокард складають пучки м'язових волокон, які мають різний напрямок (рис. 1). Вони орієнтовані переважно у двох напрямках: субепікардіальні та субендокардіальні – у подовжному, середні – у циркулярному. В інтактних тварин усі серцеві м'язові волокна безперервні по довжині, помірної товщини, рівномірно забарвлені та анастомозують між собою. Кардіоміоцити у волокнах розташовані послідовно один за

**Рис. 1.** Гістологічна організація міокарда інтактного щура.

1 – інтрамуральна артерія середнього калібру: товщина стінки помірна, ендотеліальні клітини інтими звичайні, просвіт достатній; 2 – міокард: серцеві м'язові волокна нормальні за товщиною, рівномірно забарвлені, ядра кардіоміоцитів подовгасті форми. Забарвлення гематоксиліном-еозином. x 250.

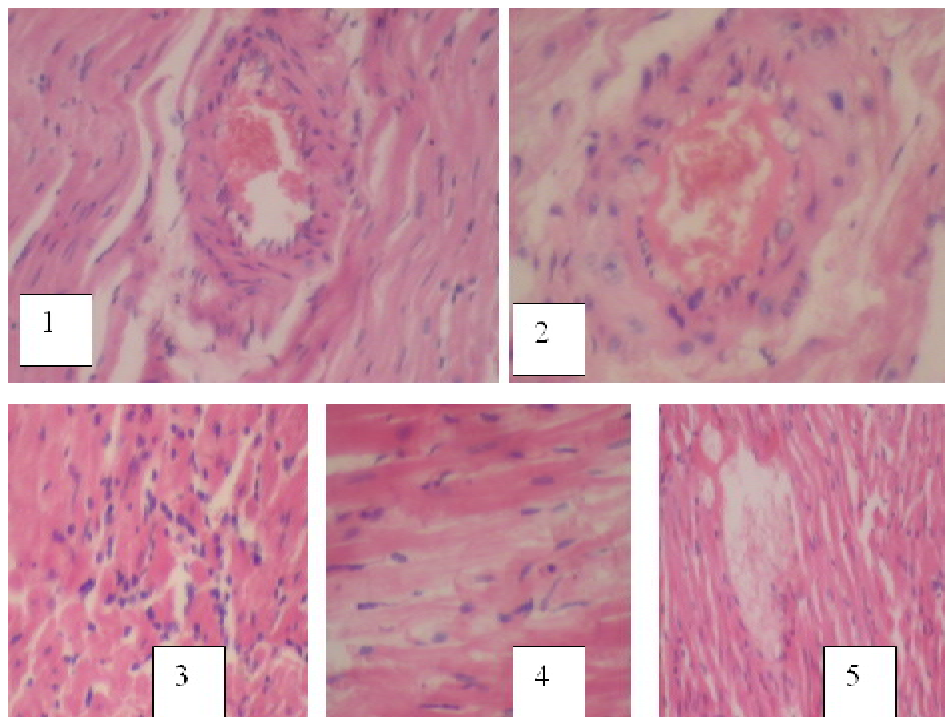


одним. Ядра клітин подовгасті (переважно) або овальної форми, мають переважно центральне розташування. Крупніших за розміром ядер не багато. У каріоплазмі переважає еухроматин, наявні одне або два ядерця. У м'язових волокнах за великим збільшенням чітко видно поперечну посмугованість міофібрил. В окремих міоцитах помірна «розпушеність» міофібрил, пов'язана, ймовірно, з агональними скороченнями волокон. Сполучнотканинні проміжки помірні, а вміст у них сполучнотканинних клітин невеликий. Інтрамуральні дрібні вени у зовнішніх шарах міокарда повнокровні. Артерії дрібного та середнього калібру мали судинні стінки звичайної товщини, оболонки простежувалися досить чітко, просвіт судин добре виразний. Ядра м'язових клітин середньої оболонки мають базофільну каріоплазму, а ядра ендотелію інтими розміщені ланцюжком, між ними чіткі цитоплазматичні проміжки.

Після довготривалого введення етанолу з фуразолідом у міокарді тварин на тлі основного масиву неушкоджених серцевих м'язових волокон спостерігали різні за розміром ділянки з менш виразною поперечною посмугованістю міофібрил, їх помірним набряком. Крім того, виявлені дрібні осередки ушкодження окремих

волокон: втрата поперечної посмугованості та «розпушеність» міофібрил, просвітлення саркоплазми. Іноді виявлено повне порушення структури фрагмента (міоліз), осередкова гістіолімфоцитарна інфільтрація (рис. 2). Частіше, ніж у тварин інтактного контролю, зустрічалися збільшені за розміром ядра кардіоміоцитів, які були здебільшого неправильної форми і менш інтенсивного забарвлення. Подекуди (переважно поблизу артерій) збільшена чисельність ядер кардіоміоцитів. У міжволокневих проміжках доволі часто збільшена клітинна насиченість. Стінка більшості інтрамуральних артерій середнього калібру нерівномірно потовщена, набрякла, часто просякнута плазмою. Просвіт частини з них звужено, ендотеліальні клітини інтими іноді розміщені у вигляді «частоколу». Ядра м'язового шару гіпсохромні (рис. 2). Все це є морфологічними ознаками деструктивних змін, викликані гіпоксією [13].

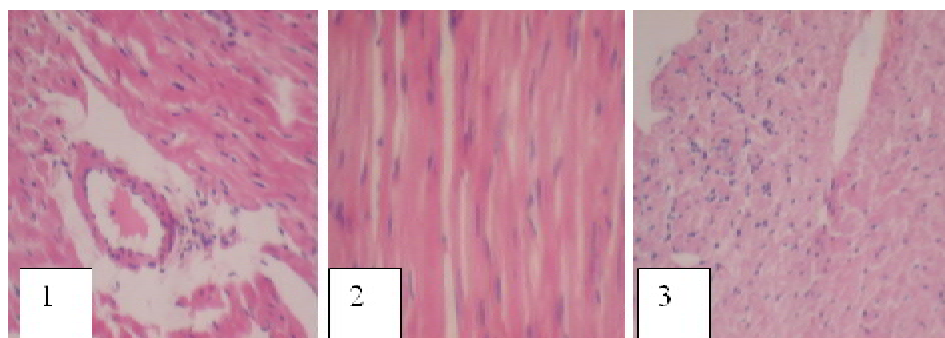
Введення щурам адаптогену екстракту елеутерококу сприяло покращенню стану судин та серцевих м'язових волокон міокарда в більшості тварин у групі щодо тварин з моделлю етанол-фуразолідонової кардіоміопатії. Лише в одному випадку як стан судинної стінки більшості артерій середнього калібру, так і сер-



**Рис. 2.** Гістологічна організація міокарда щура з моделлю етанол-фуразолідонової кардіоміопатії. 1, 2 – варіанти стану інтрамуральної артерії середнього калібру (1 – нерівномірне потовщення судинної стінки; 2 – виразне потовщення, розмитість та плазматичне просякнення судинної стінки, гіпохромія ядер м'язового шару); 3, 4, 5 – стан міокарда щура: 3 – осередкова лейкоцитарна інфільтрація; 4 – осередок виразного просвітлення, «розпушеності», набрякості міофібрил; 5 – ділянка порушення цілісності серцевих м'язових волокон. Забарвлення гематоксиліном-еозином. x 250.

цевих м'язових волокон був наблизений до контрольної патології, мали місце дрібні осеред-

ки лейкоцитарної інфільтрації зовнішніх ділянок міокарда (рис. 3).

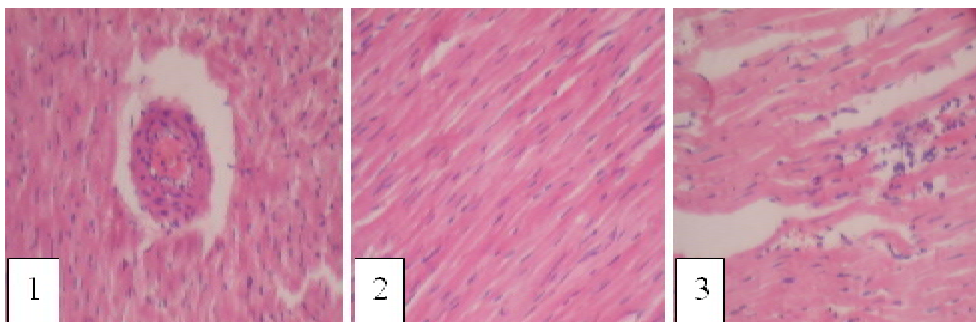


**Рис. 3.** Гістологічна організація міокарда щура, якому вводили екстракт елеутерококу на тлі кардіоміопатії: 1 – нормальний стан судинної стінки інтрамуральної артерії середнього калібру; 2 – невиразне просвітлення міофібрил дрібних фрагментів волокон міокарда; 3 – помірна круглоклітинна інфільтрація периферійних ділянок. Забарвлення гематоксиліном-еозином. x 250.

Введення тваринам препарату порівняння «Янтавіт» помітно покращувало мікроскопічну картину серцевого м'яза. У різних тварин судинна стінка інтрамуральних артерій середнього калібру коливалася за товщиною, чіткістю оболонок у ній, станом ендотелію інтими. Групи серцевих м'язових волокон на тлі доволі великих ділянок міокарда варіювали за інтенсивністю за-

барвлення, «розпушеності», нечіткості поперечної посмугованості міофібрил, набрякості, клітинної інфільтрації. Як правило, розмір ядер кардіоміоцитів мікроскопічно помітно не змінився, а відхилень щільності розташування ядер не спостерігали (рис. 4).

Таким чином, морфологічні зміни, що виникли в серцевому м'язі щурів після довготрива-



**Рис. 4.** Гістологічна організація міокарда щура, якому вводили янтавіт на тлі кардіоміопатії:

1 – інтрамуральна артерія середнього калібру (судинна стінка потовщена, просвіт вузький); 2 – помірне просвітлення окремих ділянок серцевих м'язових волокон міокарда; 3 – дрібний осередок набряку та лейкоцитарної інфільтрації фрагментів волокон міокарда. Забарвлення гематоксилином-еозином. x 250.

лого поєднаного введення етанолу та фуразолідону, свідчать, що в тканині розвився гіпоксичний стан (характерні зміни судинної стінки, збільшення щільності ядер у волокнах), наявність ознак деструктивних змін як скоротливого апарату (зміни стану міофібрил кардіоміоцитів), так і ядер клітин (поява крупних ядер незвичайної форми). У деяких випадках у серцевому м'язі розвинулись ознаки реактивного неспецифічного вогнищового запалення (проліферативна клітинна реакція). Виявлені гістологічні зміни подібні для міокарда при хронічній алкогольній інтоксикації [7, 10].

Профілактично-лікувальне введення класичного адаптогену екстракту елеутерококу та янтавіту чинить протекторний вплив на серцевий м'яз щурів: наявний незначний набряк інтерстиції, краще збережена цілісність волокон, чітка поперечна посмугованість міофібрил, ядра кардіоміоцитів однорідніші за розміром та інтенсив-

ністю забарвлення, що свідчить про зменшення деструктивних змін. В цілому прояви патологічних змін під впливом препаратів значно зменшені.

**Висновки.** 1. Екстракт елеутерококу та препарат порівняння «Янтавіт» при профілактично-лікувальному режимі введення щурам з алкогольно-фуразолідоновою кардіоміопатією виявляють кардіопротекторну дію, яка характеризується збереженістю структурної організації міокарда порівняно з міокардом тварин з моделлю кардіоміопатії.

2. Під впливом досліджуваних препаратів відбувалось посилення адаптогенно-компенсаторних можливостей міокарда, що проявляється активацією серцевого м'яза та зниженням гіпоксичних проявів у ньому: поліпшенням стану інтрамуральних артерій середнього калібру, зменшенням випадків реактивної клітинної реакції у міокарді.

#### Література

1. Киричек Л. Т. Стресспротекторы в эксперименте и в клинике : моногр. / Л. Т. Киричек. – Х. : ИПП «Констраст», 2008. – 304 с.
2. Федоров В. Н. Фармакодинамика адаптогенов экспериментальное и клиническое исследование : автореф. дисс. на соискание наук. степени д-ра. мед. наук: спец. 14.00.25 «Фармакология» / В. Н. Федоров. – М., 1999. – 47 с.
3. Pauly D. F. Ischemic Heart Disease: Metabolic Approaches to Management / D. F. Pauly, C. J. Pepine // Clin. Cardiol. – 2004. – Vol. 27. – P. 439–441.
4. Хазанов В. А. Регуляторы энергетического обмена / В. А. Хазанов // Человек и лекарство : материалы симпозиума IX Росс. нац. конгр. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2002. – 78 с.
5. Филин Т. И. Клиническая эффективность янтарной кислоты в комплексной терапии острого инфаркта миокарда с зубцом Q / Т. И. Филин, Н. К. Вознесенский, Е. В. Слободжанинова // Настоящее и будущее

технологичной медицины : материалы конф. – Ленинск-Кузнецкий, 2002. – С. 275.

6. Regulator of energy metabolism protects the myocardium during pathological / V. A. Khazanov, K. Yu. Vasil'ev, O. S. Bryushinina [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2007. – Vol. 143, Suppl. 1. – P. 35-40.

7. Panossian A. Evidence-based efficacy of adaptogens in fatigue, and molecular mechanisms related to their stress-protective activity / A. Panossian, G. Wikman // Curr. Clin. Pharmacol. – 2009. – Vol. 4, № 3. – P. 198–219.

8. Сахарова Т. С. Экспериментальное изучение фармакодинамики та механизма дії нової групи природних антиоксидантів на основі елаготанінів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фарм. наук: спец. 14.03.05. «Фармакологія» / Т. С. Сахарова. – Харків, 2008. – 36 с.

9. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активнос-

ти / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.

10. Меркулов Г. А. Курс патологогистологической техники / Г. А. Меркулов. – Л. : Медицина, 1969. – 424 с.

11. Ren J. Influence of chronic alcohol ingestion on acetaldehyde-induced depression of rat cardiac contractile function / J. Ren, R. A. Brown // Alcohol and Alcoholism. – 2000. – Vol. 35. – №6. – P. 554–560.

12. Rui G. Alcohol and Acetaldehyde in Public Health: From Marvel to Menace / G. Rui, J. Ren // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2010. – Vol. 7. – № 1. – P. 1285–1301.

13. Keith Jones W. A Murine Model of Alcoholic Cardiomyopathy. A Role for Zinc and Metallothionein in Fibrosis / Jones W. Keith // American Journal of Pathology. – 2005. – № 167. – P. 301–304.

## **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТА ЭЛЕУТЕРОКОККА**

**О. Я. Мищенко**

*Национальный фармацевтический университет, ЦНИЛ, Харьков*

**Резюме:** проведена морфологическая оценка кардиопротекторных свойств классического адаптогена экстракта элеутерококка по сравнению с янтаритом. Установлено, что экстракт элеутерококка и янтарит при профилактическо-лечебном режиме введения крысам с алкогольно-фуразолидоновой кардиомиопатией проявляют кардиопротекторное действие, которое характеризуется лучшей организацией структуры миокарда по сравнению с миокардом животных из группы контрольной патологии. Под влиянием исследуемых препаратов происходит усиление адаптогенно-компенсаторных возможностей миокарда, проявляющееся активацией сердечной мышцы и снижением гипоксических проявлений в нем: улучшением состояния интрамуральных артерий среднего калибра, уменьшением случаев реактивной клеточной реакции в миокарде.

**Ключевые слова:** экспериментальная кардиомиопатия, кардиопротекторная активность, янтарит, экстракт элеутерококка.

## **MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF EXTRACT OF ELEUTHEROCOCCUS**

**O. Ya. Mishchenko**

*National University of Pharmacy, CSRL, Kharkiv*

**Summary:** the morphological evaluation of cardioprotective properties of classic adaptogen extract of eleutherococcus compared to yantavit was performed. It was found out that an extract of eleutherococcus and yantavit for preventive and therapeutic regimen of rats with alcohol-furazolidon cardiomyopathy exhibit cardioprotective effect, which is characterized by better organization of myocardium structure compared with myocardium of control animals with pathology. Under the influence of drugs increased adaptogenic compensatory opportunities of myocardium occurs. It is shown the activation of the heart muscle and decrease symptoms of hypoxia in it: improving intramural arteries of medium caliber, reduced incidence of reactive cell response in the myocardium.

**Key words:** experimental cardiomyopathy, cardioprotective activity, yantavit, eleutherococcus extract.