

Д.В. Гаман, Н.М. Кононенко, М.В. Рибалкін

Морфологічне вивчення впливу іноксарилу на серцевий м'яз при експериментальному адреналінгідрокортизоновому інфаркті міокарда

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: експериментальний адреналінгідрокортизоновий інфаркт міокарда, іноксарил, інфаркт міокарда, гіпоксія.

Морфологічно вивчено вплив іноксарилу на серцевий м'яз в умовах експериментального адреналінгідрокортизонового інфаркту міокарда. В результаті експериментальних досліджень виявлено, що іноксарил виявляє високу кардіопротекторну дію, запобігаючи чи знижуючи деструктивно-дистрофічні зміни серцевого м'яза, а також сприяє прискоренню регенеративних процесів організації осередків деструкції.

Морфологическое изучение влияния иноксарила на сердечную мышцу при экспериментальном адреналин-гидрокортизоновом инфаркте миокарда

Д.В. Гаман, Н.Н. Кононенко, Н.В. Рыбалкин

Морфологически изучено влияние иноксарила на сердечную мышцу в условиях экспериментального адреналин-гидрокортизонового инфаркта миокарда. В результате экспериментальных исследований обнаружено, что иноксарил проявляет высокое кардиопротекторное действие, препятствуя или снижая деструктивно-дистрофические изменения сердечной мышцы, а также способствует ускорению регенеративных процессов.

Ключевые слова: экспериментальный адреналин-гидрокортизоновый инфаркт миокарда, иноксарил, инфаркт миокарда, гипоксия.

Патология. – 2012. – №2 (25). – С. 25–28

Morphological study of inoxaril influence on cardiac muscle in experimental adrenalinhydrocortisone myocardium infarction

D.V. Gaman, N.M. Kononenko, M.V. Rybalkin

Morphological study of inoxaril influence on cardiac muscle in the conditions of experimental adrenalinhydrocortisone myocardium infarction was performed. In the result of experimental studies it is revealed that inoxaril shows high cardioprotective action, interfering or reducing destructive and dystrophic changes of a cardiac muscle, and also promotes acceleration of regenerative processes.

Key words: experimental adrenalinhydrocortisone myocardium infarction, inoxaril, myocardium infarction, hypoxia.

Pathologia. 2012; №2 (25): 25–28

Гіпоксія є універсальним патологічним процесом, що супроводжує і визначає розвиток різноманітних захворювань, у тому числі ішемічної хвороби серця. Основна ланка патогенезу гіпоксії пов'язана з невідповідністю енергопотреб клітин та енергопродукції в системі мітохондріального окислювального фосфорилювання [1]. Інфаркт міокарда – одна з клінічних форм ішемічної хвороби серця, для якої властивий перебіг з розвитком ішемічного некрозу ділянки міокарда, зумовленим абсолютною чи відносною недостатністю його кровопостачання. Некроз міокарда слід розглядати як ускладнення захворювань, при яких порушується кровопостачання серця. Відомо, що інфаркт міокарда позначає смерть кардіоміоцитів, викликану тривалою ішемією [2]. Це найчастіше залежить від порушення притоку крові до серцевого м'яза при атеросклерозі вінцевих артерій, що майже у 90% випадків стенокардії визначили кардіологи. Лише в 10% випадків до порушення коронарного кровопостачання можуть призводити інші патологічні стани: хвороби системи обміну речовин, ендокринні розлади, ревматичні клапанні вади, запальні й алергічні захворю-

вання судин тощо [3]. Прогнози захворювання непередбачувані, оскільки після виникнення інфаркту міокарда розвиваються необоротні ішемічні зміни, що можуть призвести до ускладнень різного ступеня тяжкості, тому лікування хворих з інфарктом міокарда залишається однією з пріоритетних задач кардіології [4].

За статистичними даними Всесвітньої Організації Охорони здоров'я і за даними окремих країн світу, інфаркт міокарда посідає одне з перших місць серед захворювань серцево-судинної системи. У віковому аспекті відзначається тенденція до його омолодження. Захворювання на інфаркт міокарда супроводжується високою смертністю, призводить до тимчасової (часткової або повної), а іноді й постійної втрати працездатності, знижуючи, у такий спосіб, трудові резерви суспільства [2]. Усе зазначене зумовлює необхідність розробки нових схем лікування та способів захисту тканин від гіпоксії. В цьому відношенні особливе значення набувають антигіпоксанти та антиоксиданти [1].

Однак обмежена номенклатура та наявність численних побічних ефектів у сучасних антигіпоксантів та

антиоксидантів свідчить про необхідність подальшого пошуку нетоксичних і достатньо ефективних препаратів. Перспективною щодо цього є сполука групи похідних α -ариламід- α -(2-оксоіндоліліден-3)-оцтової кислоти, умовно названа іноксарил, що має найбільш виражену антигіпоксичну та антиоксидантну активність.

Мета роботи

Морфологічно вивчити доцільність використання найактивнішої сполуки при ішемічних пошкодженнях міокарда.

Матеріали і методи дослідження

Експеримент здійснено на 40 нелінійних білих щурах обох статей масою 200–220 г. Тварин утримували на стандартному раціоні харчування віварію відповідно до санітарно-гігієнічних вимог. Усі експериментальні дослідження проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1985).

Гострий адреналінгидрокортизоновий інфаркт міокарда викликали підшкірним введенням 0,1% розчину адреналіну гідрохлориду в дозі 1 мг/кг маси тварини та 2,5% емульсії гідрокортизону ацетату в дозі 12,5 мг/кг маси тварини двічі на добу вранці та ввечері протягом тижня. Досліджувану сполуку вводили внутрішньоочеревинно в дозі $ED_{50}=13,9$ мг/кг один раз на добу у вигляді водної суспензії з додаванням твіну-80. У якості препарату порівняння обрано мексидол, що вводили внутрішньоочеревинно в дозі $ED_{50}=100$ мг/кг [5]. Тварин поділяли на 4 групи: 1 – інтактні тварини, яким внутрішньоочеревинно вводили ізотонічний розчин натрію хлориду; 2 – тварини з адреналінгидрокортизоновим інфарктом міокарда (контроль); 3 – тварини з адреналінгидрокортизоновим інфарктом міокарда та лікуванням іноксарилом; 4 група – тварини з адреналінгидрокортизоновим інфарктом міокарда та лікуванням мексидолом.

Морфологічні дослідження проводили за консультативної допомоги с.н.с. ЦНДЛНФаУ Ю.Б. Лар'яновської. Фіксування сердець щурів усіх груп здійснювали після повної зупинки скорочення органу у 10% розчині формаліну. Поперекову пластинку з серця тварин вирізали через весь орган на рівні середини обох шлуночків. Зразки зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, занурювали у целоїдин-парафін. Мікротомовані зрізи фарбували гематоксиліном та еозином [6].

Мікроскопічне вивчення мікропрепаратів проводили під мікроскопом Mikros 400. Мікрофотографування зображень отримували цифровим фотоапаратом Nikon Coolpix 4500. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 4GH за допомогою програми Nikon View 5 [7].

Результати та їх обговорення

У інтактних щурів міокард мав вигляд єдиного масиву жмутків серцево-м'язових волокон, що змінювали свій напрямок (рис. 1).

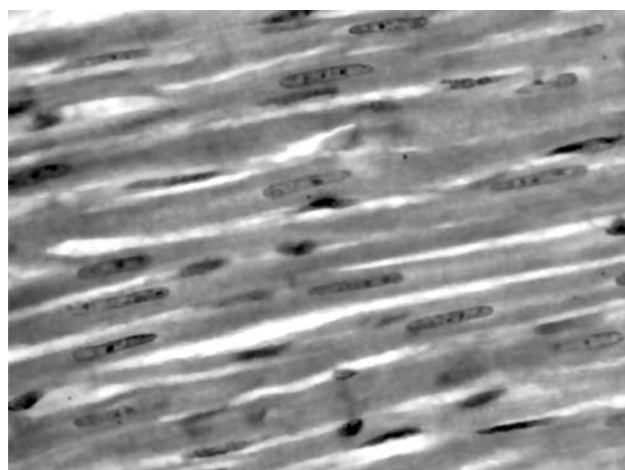


Рис. 1. Міокард інтактного щура. Нормальний стан серцево-м'язових волокон. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36×400 .

Синтиціальна структура масиву волокон не змінена, на погляд волокна однакові завтовшки, рівномірно пофарбовані, помірно анастомозують один з одним. Кардіоміоцити у волокнах розташовані послідовно. Відзначено поперечну посмугованість міофібрил. Міжволоконні й міжжмуткові проміжки помірні. Вміст сполучнотканинних клітин у міжжмуткових і міжволоконних прошарках незначний. Дрібні вени у зовнішніх шарах міокарда повнокровні. Артерії дрібного та середнього калібру мали звичайні за товщиною судинної стінки, просвіт судин помірний.

У тварин, яким вводили розчин адреналіну гідрохлориду з гідрокортизоном ацетату, на 7 добу експерименту картина ішемізації міокарда була не тільки вираженішою, але й тривала до моменту виведення тварин з експерименту. У міокарді всіх щурів виявлено різні за розміром вогнищеві ділянки деструкції м'язових волокон (рис. 2). Вони локалізувались у середніх жмутках та сосочкових м'язах лівого шлуночка.

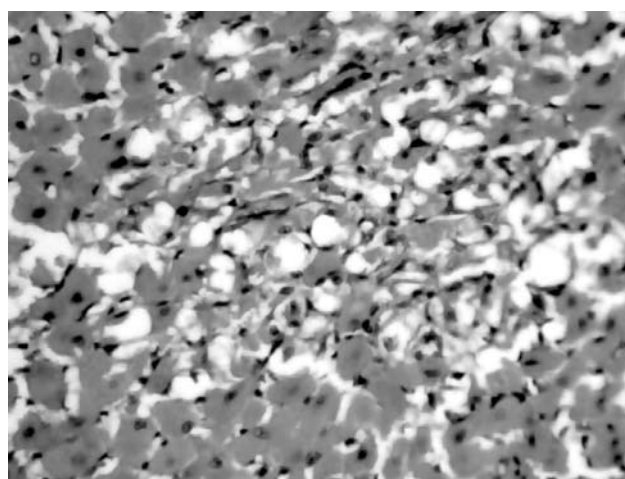


Рис. 2. Міокард лівого шлуночка щура на 7 добу моделювання адреналінгидрокортизонового інфаркту міокарда. Доволі розповсюджена ділянка деструкції серцево-м'язових волокон, інфільтрат на місці загиблих м'язових клітин. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36×200 .

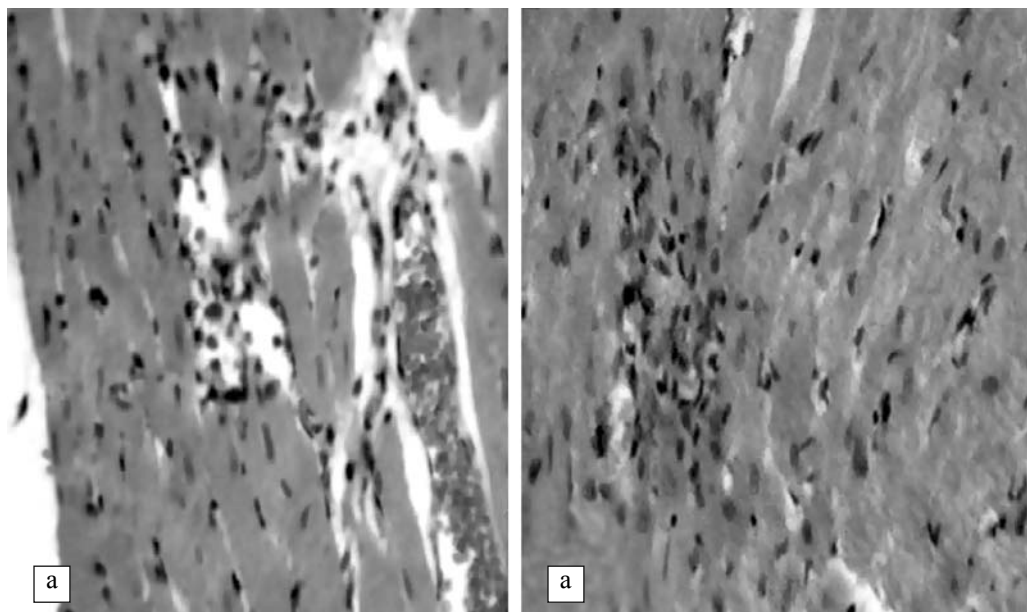


Рис. 3. Міокард щура після введення субстанції іноксарилу на 7 добу моделювання адреналінгидрокортизонового інфаркту міокарда: різні етапи формування гранул на місці осередків деструкції (а – та, що формується; б – вже сформована). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.×250.

На місці лізованих залишків фрагментів волокон відзначено інфільтрати клітин з круглим або неправильною формою темним ядром і більш-менш виразним шаром базофільної цитоплазми, що нагадують клітини лімфоїдного чи гістіоцитарного ряду, поодинокі макрофагальні клітини, набряклі клітини з крупним світлим ядром (можливо, місцеві сполучнотканинні клітини), а також дегенеративно змінені ядра кардіоміоцитів.

Поза зонами деструкцій на зорово структурно збережених ділянках серцевого м'яза волокна доволі часто набряклі, іноді «розпушені, розволоknені», подекуди просвітлені (слабко зв'язують барвник), поперечну посмугованість міофібрил не визначено. Значна частина кровоносних капілярів ендомізю розширена та повнокровна, поблизу них місцями видно дрібні діapedезні крововиливи. Все це є ознаками дистрофічних змін, тобто так званий міоцитолізіс [8,9].

Отже, після введення адреналіну з гідрокортизоном на час дослідження у серцевому м'язі виникають доволі розповсюджені дистрофічні процеси кардіоміоцитів (міоцитолізіс, коливання розміру, форми ядер) і вогнищеві некротичні зміни м'язових клітин, що супроводжуються початковими регенераторними проявами у вигляді інфільтратів клітин переважно гематогенного походження. Отримані результати морфологічно підтверджують наявність експериментального адреналінгидрокортизонового інфаркту міокарда у тварин.

Введення протягом 7 діб на фоні адреналінгидрокортизонового інфаркту міокарда іноксарилу суттєво знижувало виразність пошкодження серцевого м'яза. У 80% щурів міокард був практично непошкоджений. Стан саркоплазми та ядер переважної більшості кардіоміоцитів відповідав нормі. Відзначено лише місцями набряк, «розпушеність», просвітлення невеликих фрагментів

волокон, помірне збільшення круглоклітинних елементів у міжволоконних або міжжмткових проміжках. Зберігалась повнокровність капілярної мережі та дрібних тонкостінних судин. Загальна кількість ядер кардіоміоцитів у полі зору мікроскопа більша ніж в інших групах. У решти 20% тварин виявлено вогнища деструкції волокон, що за розповсюдженістю та виразністю були значно меншими за контрольні (рис. 3). У таких осередках спостерігали пізніші стадії еволюції самого процесу деструкції: або на місці загиблих кардіоміоцитів формувались гранули, у яких була збільшена наявність молодих фіброblastів, або некротизовані м'язові клітини були вже практично утилізовані, на їх місці сформована гранулема з перевагою клітин фіброblastичного ряду (рис. 3).

Все це свідчить, що іноксарил не тільки проявляє кардіопротекторну дію, запобігаючи чи знижуючи деструктивно-дистрофічні зміни серцевого м'яза, але й сприяє прискоренню регенеративних процесів організації осередків деструкції.

Введення препарату порівняння мексидолу в аналогічному режимі також позитивно вплинуло на стан серцевого м'яза щурів. У 60% тварин основна маса кардіоміоцитів мала нормальний вигляд, ознаки дистрофії клітин («розпушеність», просвітлення саркоплазми) знижені й мали помірний вогнищевий характер, подекуди відзначено міжволоконне посилення клітинної насиченості. Водночас на фоні масиву збереженої структури у всіх цих щурів виявлено переважно поодинокі дрібні осередки деструкції кардіоміоцитів. Вони локалізовані на різних рівнях сосочкових м'язів лівого шлуночка. Більша частина їх вже не містила лізовані залишки клітин, інфільтрована макрофагами, лімфо-гістіоцитарними клітинами, молодими фіброblastами. У всіх тварин відзначено повнокровність тонкостінних

кровоносних судин міокарда. У 40% шурів цієї групи некротично-дистрофічні зміни серцевого м'яза були на рівні контрольної патології. Але й у цьому випадку в інфільтратах у зонах деструкції наявні клітини стромального походження.

Отже, мікроскопічна картина міокарда також свідчить про кардіопротекторну дію мексидолу на даній моделі, що значно поступається такому впливу субстанції іноксарилу.

Висновки

Використання іноксарилу при адреналінгідрокортизоновому інфаркті міокарда у 80% тварин зменшувало ознаки ішемічного пошкодження міокарда, що підтверджувалось відсутністю некрозу кардіоміоцитів і макрофагально-лімфоцитарних інфільтратів.

У решти 20% тварин іноксарил прискорював регенеративні процеси організації осередків деструкції при адреналінгідрокортизоновому інфаркті міокарда, про що свідчила утилізація некротизованих м'язових клітин, на місці яких формувалась гранулема з перевагою клітин фібробластичного ряду.

При застосуванні мексидолу в умовах адреналінгідрокортизонового інфаркту міокарда спостерігали дрібні осередки деструкції кардіоміоцитів на фоні дистрофії решти клітин, що свідчить про слабшу кардіопротекторну дію ніж у іноксарилу.

Відомості про авторів:

Гаман Д.В., ст. лаборант каф. патологічної фізіології НФаУ.

Кононенко Н.М., д. мед. н., професор, зав. каф. патологічної фізіології НФаУ.

Рибалкін М.В., асистент каф. біотехнології НФаУ.

Список літератури

1. Коваль І.В. Современные подходы к фармакологической коррекции гипоксических состояний / И.В. Коваль, Н.В. Вдовенко, В.А. Козловский // Спортивная медицина. – 2008. – №1. – С. 36–41.
2. Федьків С.В. Оцінка структурно-функціонального стану лівого шлунка методом мультиспіральної комп'ютерної томографічної вентрикулографії у хворих після перенесення інфаркту міокарда / С.В. Федьків // Український радіологічний журнал. – 2010. – №18. – С. 232–239.
3. Руководство по кардиологии / [под ред. В.Н. Коваленко]. – К.: Морион, 2008. – 1424 с.
4. Батушкін В.В. Гострий інфаркт міокарда у хворих похилого та старечого віку: клінічні особливості, гемокоагуляційні, ендотеліальні, прозапальні порушення та їх корекція: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.11 «Кардіологія» / В.В. Батушкін. – К., 2009. – 42 с.
5. Воронина Т.А. Исследование противогипоксических и антиамнестических свойств мексидола и семакса / Т.А. Воронина, В.В. Яснецов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – №4. – С. 2–7.
6. Луппа Х. Основы гистохимии / Луппа Х. – М.: Мир, 1980. – 343 с.
7. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники / Меркулов Г.А. – М.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. – 424 с.
8. Морфофункциональная характеристика миокарда при экспериментальной патологии и терапии / Л.А. Белова, В.П. Балашов, П.П. Круляков [та ін.] // Журнал неврологии и психиатрии: Аддиктивные расстройства. – 2010. – №1. – С. 18–20.
9. Целлариус Ю.Г. Гистопатология очаговых метаболических поврежденный миокарда / Ю.Г. Целлариус, Л.А. Семенова. – Новосибирск, Сибирское отд-ние, 1972. – 212 с.

Надійшла в редакцію 11.06.2012 р.