

**ЗАМОТАЕВА М. Н., СУЛЬДИН А. М., ЕРАСТОВА М. В., ИНЧИНА В. И.,
КОНОРЕВ В. В., КУЗНЕЦОВ Ю. В.**

**МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ КАРТИНА МИОКАРДА, ПЕЧЕНОЧНОЙ И ЛЕГОЧНОЙ
ТКАНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
И ЕЕ ДИНАМИКА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ**

Аннотация. Данная статья посвящена изучению микроскопической картины миокарда, печеночной и легочной ткани при хронической сердечной недостаточности в эксперименте и ее динамике при введении лекарственных соединений с целью коррекции нарушений, возникающих под влиянием оксидативного стресса. Продемонстрирована высокая кардиопротекторная активность амбиола и эффективная коррекция нарушений в легких и печени у 3-оксипиридина ацетилцистеината.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, экспериментальная модель, антиоксиданты, цитопротекторы.

**ZAMOTAIEVA M. N., SULDIN A. M., ERASTOVA M. V., INTCHINA V. I.,
KONOREV V. V., KUZNETSOV YU. V.**

**MICROSCOPIC PATTERN OF MYOCARDIUM, HEPATIC
AND PULMONARY TISSUE IN CHRONIC HEART FAILURE
AND ITS DYNAMICS WHEN USING MEDICAL SUBSTANCES**

Abstract. This article presents a study of the microscopic picture of myocardium, hepatic and pulmonary tissue in chronic heart failure in experiment and the dynamic changes with introducing medication in order to correct disorders arising under the influence of oxidative stress. High cardioprotective activity of ambiol and effective correction of lung and liver disorders in 3-oxypyridine acetylcysteine were convincingly demonstrated.

Keywords: chronic heart failure, experimental model of CHF, antioxidants, cytoprotectors.

Введение. В 2018 году закончилось исследование Global Burden of Disease для России и стран СНГ, охватывающее статистические данные с 1980 по 2016 гг., которое в очередной раз показало, что болезни сердца и сосудов по своей значимости все также занимают первое место, как в медицинском, так и в социальном аспектах [1]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являясь неутешительным итогом сердечно-сосудистого континуума, значительно снижает качество жизни человека и уменьшает общую продолжительность жизни населения страны, имея распространенность в российской популяции около 7% [2].

При этом, несмотря на достижения медицины в области кардиологии и кардиохирургии, внедрение в протоколы лечения таких групп препаратов, как антагонисты

РААС и высокоселективные бета-блокаторы, действующие на основные звенья патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, неблагоприятный прогноз при ХСН сохраняется. Это требует от нас поиска новых путей решения данной проблемы.

При рассмотрении патогенеза ХСН мы приходим к тому, что наряду с активацией нейрого르몬ов и снижением систолической функции левого желудочка, наиболее общим процессом, повреждающим как сердце, так и другие органы является перекисное окисление липидов (ПОЛ), опосредованное иммуновоспалительными реакциями с повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов, а также нарушение равновесия между свободными радикалами и активностью антиоксидантных ферментов, ведущее к оксидативному стрессу (ОС) [3; 4].

Нарушения при ХСН, обусловленные повреждением и ремоделированием миокарда, ведут к структурно-функциональным изменениям и снижению функций во всех органах и тканях организма. В патогенез ХСН тесно вплетены гемодинамические и ишемические механизмы повреждения печени и легких. Ишемия провоцирует активацию ПОЛ. Все это ведет к формированию ишемического гепатита, застойной гепатопатии, финалом чего, на поздних стадиях ХСН, является кардиальный фиброз и цирроз печени [5; 6]. Аналогичные механизмы ведут к повреждению и легких [7].

Тем самым, поиск и исследование соединений, влияющих на данные процессы, является обоснованным и, в будущем, даст нам еще одну группу лекарственных средств, обладающих протективным эффектом не только на сердце, но и другие «органы-мишени», способных улучшить прогноз и качество жизни больных, страдающих ХСН.

Материалы и методы. Проведение экспериментов осуществлялось на 48 нелинейных белых крысах, которых содержали в соответствии со стандартными условиями вивария. Животные были разделены на 6 групп, по 8 крыс в каждой: 1-я – интактная; 2-я – контрольная, у животных которой была сформирована модель хронического повреждения миокарда путем введения адреналина гидрохлорида в дозе 1 мг/кг и окситоцина в дозе 5 ЕД/кг трехкратно, внутривентриально с интервалом в 48 часов; в 3-й группе с целью коррекции вводился мексидол в дозе 25 мг/кг; в 4-й – 3-оксипиридина ацетилцистеинат в дозе 25 мг/кг; в 5-й группе проводилась коррекция амбиолом в дозе 17 мг/кг. По окончании формирования модели соединения вводились ежедневно внутривентриально на протяжении 10 суток. Затем проводилось исследование макро- и микроскопического состояния органов-мишеней животных (сердца, легких и печени): характеризовался их внешний вид, процентное соотношение массы органа к массе тела или относительная масса, при помощи микроскопа Микмед-6 и программы TourView проводилась морфометрия микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Статистическая обработка материала производилась

на персональном компьютере с пакетом статистических программ «Excel». При помощи t-критерия Стьюдента рассчитывалась достоверность различия средних арифметических при уровне значимости равном 5%.

Результаты и их обсуждение. Относительная масса сердца животных 1-й группы составила $0,4 \pm 0,01$ % от массы тела. Макроскопическая картина: окраска сердца обычная, эпикард блестящий. Во 2-й группе отмечается достоверное увеличение относительной массы сердца на 23% ($p_{и} < 0,05$), поверхность сердца тусклая. Микроскопически выявлены участки некрозов, на которых видны сморщивание и деформация ядер, уменьшение их размеров, гиперхромия, смещение ядер к периферии клеток, таким образом, ядра клеток подверглись кариопикнозу. Цитоплазма более оксифильная. Выражена деструкция клеток и волокон кардиомиоцитов, обнаруживаются участки их компенсаторной гипертрофии. Выявляются выраженный межучточный и перицеллюлярный отеки, наблюдается диффузная клеточная инфильтрация, замещение отдельных участков миокарда соединительной тканью. Выражены полнокровие и дистония сосудов в строме, особенно в микроциркуляторном звене, наблюдается краевое стояние лейкоцитов, между мышечными волокнами имеются кровоизлияния.

В 3-й группе крыс относительная масса сердца уменьшилась на 7% по отношению к контролю. При макроскопическом исследовании эпикард тусклый. Микроскопическая картина близка к интактным животным: ядра клеток и цитоплазма изменены незначительно, разрушенные кардиомиоциты практически не встречались, микроциркуляторное русло без патологических изменений, кровоизлияния отсутствуют, но продолжает сохраняться выраженность межучточного отека и клеточной инфильтрации ткани.

В 4-й исследуемой группе произошло достоверное уменьшение относительной массы сердца животных на 35% ($p_{к} < 0,05$) по отношению к контролю. Макроскопически эпикард сердца блестящий. Гистологическая картина: кардиомиоциты по структуре близки к таковым у интактных животных, кровоизлияния отсутствуют, межучточный отек сохраняется, однако его выраженность значительно меньше по сравнению с предыдущей группой, имеется незначительная клеточная инфильтрация.

В 5-й партии животных при сравнении с контролем отмечено, что относительная масса сердца достоверно уменьшилась на 30% ($p_{к} < 0,05$). При макроскопическом осмотре эпикард блестящий. Микроскопическая картина: клеточная структура в норме, кровоизлияния отсутствуют, межучточный отек не выражен, клеточной инфильтрации нет.

По результатам морфометрии в контрольной группе животных насчитывалось 39 ± 7 крупных ядер и $84 \pm 12,2$ мелких ядер в полях зрения, $0,6 \pm 0,5$ клеточных скоплений (заместительная соединительная ткань). Коррекция мексидолом снизила число крупных ядер

на 31%, а количество мелких ядер увеличилось на 15,3% по отношению к контролю, число клеточных скоплений не изменилось. Коррекция 3-оксипиридина ацетилцестеинатом привела к увеличению количества крупных ядер на 15% и уменьшению числа мелких на 24% по отношению к контролю, число клеточных скоплений на 67% меньше, чем в контроле. На фоне применения амбиола количество крупных ядер увеличилось на 64% по сравнению со 2-ой группой животных, а число мелких ядер уменьшилось на 43% к контролю, скоплений клеточных элементов не выявлено.

У интактных животных относительная масса легких составила $0,5 \pm 0,2$ % от общей массы тела. При макроскопическом осмотре легочная ткань розового цвета, воздушность в норме, висцеральная плевро блестящая на свету. У животных 2-й серии отмечено увеличение относительной массы легких на 92%. При макроскопическом осмотре: окраска легких красноватая, размер увеличен, у части животных при разрезе выражено выделяется пенная мокрота. Гистологическая характеристика: поперечный размер альвеоцитов увеличен, имеются видимые участки повышенной оксифильности цитоплазмы. В легочной ткани имеются очаговые ателектазы и дистелектазы, явление острой альвеолярной эмфиземы, выраженная диффузная клеточная инфильтрация, отек межальвеолярной и альвеолярной ткани, заметны полнокровные сосуды с единичными внутриальвеолярными кровоизлияниями.

Относительная масса легких животных из 3-й группы уменьшилась на 26% сравнительно с контролем. Макроскопически висцеральная плевро тусклая, воздушность нормальная. Гистологически выявляются единичные очаги дистелектазов, отмечается оксифильная окраска цитоплазмы клеток, сниженная по отношению к контролю интенсивность межальвеолярного отека, уменьшение клеточной инфильтрации и исчезновение альвеолярного отека, отсутствие кровоизлияний.

Относительная масса легких крыс из 4-й серии уменьшилась сравнительно с контролем на 28%. При осмотре воздушность легочной ткани в норме, висцеральная плевро отражает свет. Микроскопическая картина: ячеистая структура альвеол не нарушена, отсутствуют клеточная инфильтрация, отек тканей и кровоизлияния. У животных 5-й группы отмечено уменьшение относительной массы легких по отношению к контролю на 27%, макро- и микроскопические характеристики сходятся с таковыми у предыдущей серии животных.

У животных 1-й группы относительная масса печени составляет $3,2 \pm 0,2$ % от общей массы тела. Макроскопически цвет печени красно-коричневый, ее покрывает блестящая висцеральная брюшина. Относительная масса печени у крыс 2-й серии достоверно увеличилась на 46% ($p < 0,05$). При макроскопическом осмотре поверхность печени мутная, цвет бледно-коричневый. Микроскопическая характеристика: дольчатое строение выражено

неудовлетворительно, цитоплазма гепатоцитов зернистая, клетки подвержены гидропической дистрофии, выражен межклеточный отек, встречаются участки клеточной инфильтрации ткани, центральная вена полнокровна и расширена, в дольках печени наблюдается центральный некроз, а также имеются участки печеночной ткани с некрозом линейного характера.

Относительная масса печени животных 3-й серии стала меньше на 11,5% достоверно к контролю. Макроскопически цвет органа красно-коричневый, висцеральная брюшина мутновата. Микроскопическая картина: зернистость цитоплазмы клеток сохранилась, межклеточный отек ткани выражен меньше, чем в предыдущей серии, сохранена клеточная инфильтрация, центральные вены полнокровны. Отсутствуют гепатоциты с гидропической дистрофией, и участки некротизированной ткани печени.

При сравнении с контролем у животных 4-й серии выявлено достоверное уменьшение относительной массы печени на 26% ($p_k < 0,05$). При осмотре цвет печени красно-коричневый, поверхность блестящая, края ровные. Микроскопическая картина: дольчатое строение ткани хорошо выражено, цитоплазма не зернистая, нет признаков гидропической дистрофии и разрушения гепатоцитов, центральные вены долек менее расширены, нет межклеточного отека, встречаются единичные участки клеточной инфильтрации.

В 5-й группе исследуемых животных уменьшение относительной массы печени по отношению к контрольной группе составило 13%. Макроскопический осмотр: ткань печени красно-коричневого цвета, поверхность тусклая. Результаты микроскопического исследования сходны с результатами 3-й серии крыс.

Выводы. В данном исследовании мексидол в дозе 25 мг/кг, амбиол в дозе 17 мг/кг и 3-оксипиридина ацетилцистеинат в дозе 25 мг/кг способствуют значительному улучшению состояния исследуемых органов по данным микроскопического исследования. Обладая ингибирующим влиянием на процессы ПОЛ и развитие ОС, данные вещества эффективно защищают сердце и «органы-мишени» от повреждения и развития в них застойного полнокровия.

Данные соединения оказывают неодинаковый цитопротективный эффект. Так, Амбиол в суточной дозе 17 мг/кг показал наибольшую кардиопротективную способность, по сравнению с 3-оксипиридина ацетилцистеинатом и мексидолом, замедляя ремоделирование ультраструктуры сердца.

По данным эксперимента, 3-оксипиридина ацетилцистеинат в суточной дозе 25 мг/кг, по отношению к мексидолу и амбиолу, обладает более выраженным гепато- и пульмопротекторным эффектом, уменьшая в этих органах застойные явления.

Мексидол в суточной дозе 25 мг/кг, обладая цитопротективным действием по отношению к исследуемым тканям, по сравнению с остальными соединениями, оказался менее эффективным при ХСН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Starodubov V. I. The burden of disease in Russia from 1980 to 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392 (10153). – P. 1138–1146.
2. Гарганеева А. А., Бауэр В. А., Борель К. Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы) // *Сибирский медицинский журнал*. – 2013. – № 29 (3). – С. 8–12.
3. Оковитый С. В., Суханов Д. С. Антигипоксантаы в современной клинической практике // *Клиническая медицина*. – 2012. – № 90 (9). – С. 63–68.
4. Фролова Э. Б., Яушев М. Ф. Современное представление о хронической сердечной недостаточности // *Вестник современной клинической медицины*. – 2013. – № 2. – С. 87–93.
5. Сторожаков Г. И., Эттингер О. А. Поражение печени при хронической сердечной недостаточности // *Сердечная недостаточность*. – 2005. – № 1. – С. 28–32.
6. Bhogal R. N., Curbishley S. M., Weston C. J. Reactive oxygen species mediate human hepatocyte injuri during hypoxia|reoxxygenation // *Liver Transpl*. – 2010. – Vol. 6. – P. 1303–1313.
7. Жилиева Ю. А., Михин В. П. Состояние параметров перекисного окисления липидов крови и эластических свойств сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца на фоне терапии дженерическими статинами // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. – 2013. – № 4. – С. 66–72.