

УДК 616.12-036.11-092.9:615.847

Влияние тэс-терапии и агонистов пурин-эргической стресс-лимитирующей системы на течение адреналиновой кардиомиопатии У крыс в эксперименте

Трофименко Артем Иванович
Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Каде Азамат Халидович – д.м.н., профессор
Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Дынько Юрий Вячеславович – к.м.н.
ГБУЗ Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия

Занин Сергей Александрович – к.м.н.
ГБУЗ Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия

В работе исследовали влияние ТЭС-терапии на развитие и течение катехоламинового повреждения сердца у крыс. Основным механизмом действия ТЭС-терапии является стимуляция центральных опиоидергических структур мозга, сопровождающаяся подъемом уровня опиоидных пептидов в системной циркуляции. Мы обнаружили, что профилактическое применение ТЭС-терапии в сочетании с агонистами пурин-эргической стресс-лимитирующей системы предотвращает летальный исход у крыс при катехоламиновом повреждении сердца.

Ключевые слова: АДРЕНАЛИНОВАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ, ТЭС-ТЕРАПИЯ, ОПИОИДНЫЕ ПЕПТИДЫ

UDC 616.12-036.11-092.9:615.847

INFLUENCE OF TES-THERAPY AND AGONISTS PURIN-ERGIC STRESS-LIMITING OF SYSTEM ON THE CURRENT ADRENALINIC CARDIOMYOPATHY AT RATS IN EXPERIMENT

Trofimenko Artem Ivanovich
Kuban state medical university, Krasnodar, Russia

Kade Azamat Khalidivich – MD, prof.
Kuban state medical university, Krasnodar, Russia

Dyin'ko Yurii Vyacheslavovich – Ph.D. (Med.)
SBIHC Krai clinic hospital Nr 2, Krasnodar, Russia

Zanin Sergei Alexandrovich – Ph.D. (Med.)
SBIHC Krai clinic hospital Nr 2, Krasnodar, Russia

The article presented the effect of TES-therapy on development and course of cardiac catecholamine injury in rats. The main mechanism of TES-therapy was stimulation of central opiodergic brain structures that led to increasing of opioid peptide level in system circulation. The prophylactic using of TES-therapy combined with purin-ergic stress-limited system agonist prevented the lethality in rats with cardiac catecholamine injury.

Key words: ADRENALINE CARDIOMYOPATHY, TES-THERAPY, OPIOID PEPTIDES

Введение. В последние годы исследователи огромное внимание уделяют изучению механизмов, обеспечивающих формирование резистентности сердца к ишемии. Одним из аспектов данной проблемы является негативная роль избыточной активации симпатoadреналовой стресс-реализующей системы. Известно, что избыточная активация кардиальных адренорецепторов в условиях острой ишемии миокарда способствует увеличению потребности миокарда в кислороде, тем самым приводит к расширению зоны некроза [9].

Введение больших доз адреналина животным вызывает изменения кардиомиоцитов (КМЦ) по типу миоцитолиза и очаговых микронекрозов миокарда [3, 6, 10]. При этом компенсаторно-приспособительной реакцией организма на чрезмерный по силе раздражитель, позволяющей ограничить «избыточную» стресс-реакцию организма и, таким образом, предотвратить переход общего адаптационного синдрома в патологический процесс, «дистресс» по Г. Селье в условиях ишемии миокарда, является активация опиоидэргической стресс-лимитирующей системы [4]. В большинстве изученных нами работ на моделях ишемии – реперфузии миокарда эффективна только предварительная стимуляция опиоидэргической системы [1, 5, 7, 8]. Зачастую, введение агонистов опиоидных рецепторов после формирования ишемии – реперфузии не только малоэффективно, но и в случае больших доз приводит к прогрессированию ишемии миокарда за счет повышения активности симпатoadреналовой системы.

Известно, что в результате более тесной связи пуринорецепторов с аденилатциклазой, они в ее отношении приоритетны, в сравнении с опиоидными пептидами и катехоламинами. Роль активации пуриновых рецепторов в ограничении зоны инфаркта миокарда (ИМ) подтверждена клиническими исследованиями (AMISTAD, 1999; AMISTAD-II, 2005). Исследование AMISTAD-II показало, что использование аденозина в дозе 70 мкг/кг/мин в дополнение к реперфузионной терапии значительно (на 57

%) уменьшает размеры ИМ.

В основе лечебного эффекта метода транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапии) лежит активация опиоидергических структур головного мозга [2].

Однако работ, в которых оценивалось влияние совместного применения ТЭС-терапии и агонистов пуриновых рецепторов на течение острого адреналинового повреждения сердца в эксперименте на животных, в доступной литературе нами не обнаружено.

Цель работы: оценить влияние ТЭС-терапии и агонистов пуринаргической стресс-лимитирующей системы на состояние сердца в эксперименте у крыс с адреналиновой кардиомиопатией.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 25 белых нелинейных крысах-самцах средней массой 250 ± 50 г. Животные были разделены на 5 групп (в каждой по 5 особей): 1-я группа – после введения адреналина проводили один сеанс ТЭС-терапии; 2-я группа – после введения адреналина вводили в/м натрия аденозинтрифосфат 1 мг и эуфиллин 24 мг на 100 г; 3-я группа – после введения адреналина проводили один сеанс ТЭС-терапии и вводили в/м натрия аденозинтрифосфат 1 мг и эуфиллин 24 мг на 100 г; 4-я группа – контроль, вводили адреналин без ТЭС-терапии и АТФ; 5 группа – 5 крыс контроль, интактные. Манипуляции проводили под общим наркозом (золетил, ксиланит, атропин). Запись ЭКГ крысам осуществляли на электрокардиографе ЭК 1Т-1/3-07 «АКСИОН» во II стандартном отведении. Адреналиновую кардиомиопатию получали при п/к введении адреналина гидрохлорида из расчета 0,4 мг на 100 г массы тела животного. ТЭС-терапию проводили электростимулятором «ТРАНСАИР-01». В 1, 2, 3 и 4 группах ЭКГ регистрировали в состоянии наркоза, до введения адреналина, в течение одного часа после и на следующие сутки у выживших крыс. В 5-й группе ЭКГ регистрировали перед забоем крыс.

Эвтаназию выполняли декапитацией под наркозом у выживших после введения адреналина крыс на третьи сутки. Выделяли сердце и проводили его фиксацию в 10 %-м нейтральном формалине, готовили гистологические препараты с окрашиванием их гематоксилин-эозином.

Результаты исследования и их обсуждение. После создания модели адреналиновой кардиомиопатии все крысы 1, 2 и 4 групп погибли в течение 12 часов, на секции выявлена картина острой сердечной недостаточности. Все пять крыс из 3-й группы выжили. При регистрации ЭКГ в 1, 2, 3 и 4 группах наблюдалась примерно однотипная картина, после введения адреналина развивалась синусовая тахикардия, которая сменялась глубокой брадикардией с частотой сердечных сокращений (ЧСС) около 150 уд./мин (норма ЧСС у крысы – 450 уд./мин) с высоким сегментом ST, который сливался с зубцом Т на фоне сильного снижения вольтажа зубцов (рис. 1).

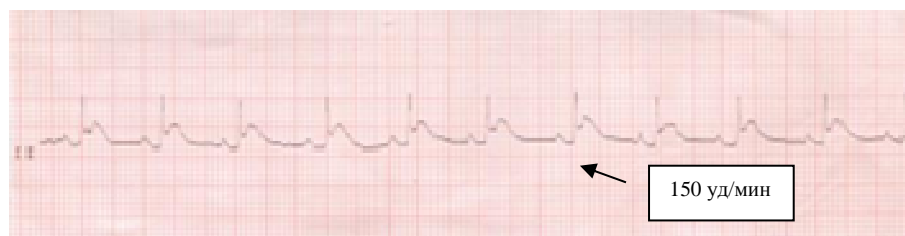


Рисунок 1. ЭКГ крысы в 1, 2, 3 и 4 группах после введения адреналина

Изменения на ЭКГ начинали появляться при проведении лечебных манипуляций. В 1-й группе после сеанса ТЭС-терапии возрастал вольтаж зубцов и ЧСС достигала 210 уд./мин, однако, в течение трех часов крысы погибали. На ЭКГ при этом отмечено снижение вольтажа зубцов и ЧСС примерно до 50–70 уд./мин, после чего наступала остановка дыхания и сердечной деятельности (рис. 2).

Во 2-й группе после введения натрия аденозинтрифосфата и эуфиллина возрастал вольтаж зубцов, и ЧСС достигала 215 уд./мин,

однако, в течение 12 часов животные погибали.

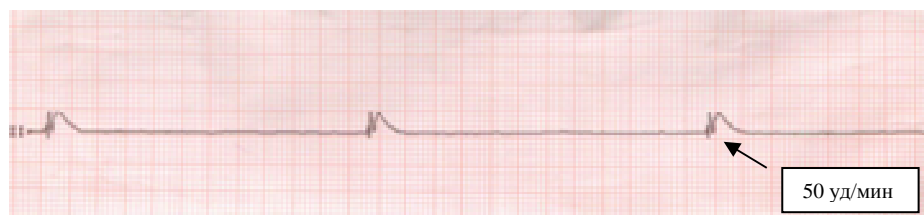


Рисунок 2. ЭКГ крысы из 1-й группы после введения адреналина и первого сеанса ТЭС-терапии

У животных 2-й группы, как и в 1-й группе, развивалась брадикардия до 50 уд./мин с последующей асистолией (рис. 3).

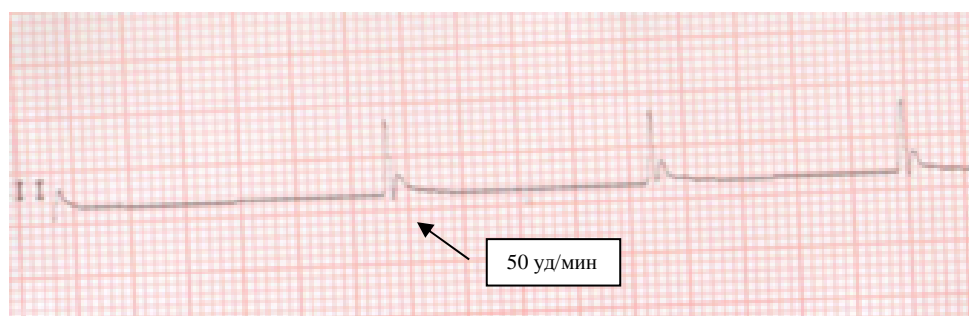


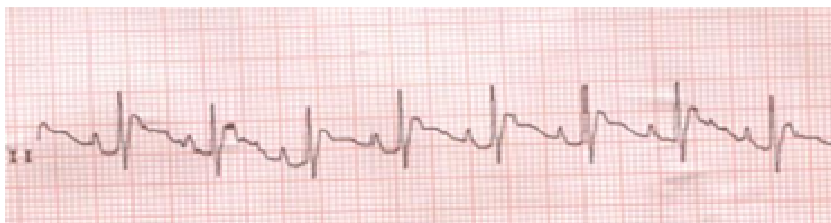
Рисунок 3. ЭКГ крысы из 2-й группы после введения натрия аденозинтрифосфата и эуфиллина

В 3-й группе после проведения сеанса ТЭС-терапии и введения натрия аденозинтрифосфата с эуфиллином вольтаж зубцов и ЧСС восстанавливались, происходил регресс сегмента ST, сохранялся высокий зубец T (рис 4, а). На 3-и сутки ЭКГ в 3-й группе не отличалась от показаний животных контрольной группы (рис. 4, б).

В 4-й группе на фоне значительного снижения вольтажа зубцов ЧСС снижалась до 70–120 уд./мин, и животное погибало в течение одного часа после введения адреналина (рис. 5).



а



б

Рисунок 4. ЭКГ крыс из 3-й группы: а – после проведения сеанса ТЭС-терапии и введения натрия аденозинтрифосфата с эуфиллином; б – на 3-и сутки



Рисунок 5. ЭКГ крысы из 4-й группы после введения адреналина

В контрольной 5-й группе по ЭКГ имелась тенденция к брадикардии при глубоком наркозе, при этом ЧСС составляла около 220–270 уд./мин, без морфологических признаков поражения миокарда (рис. 6).

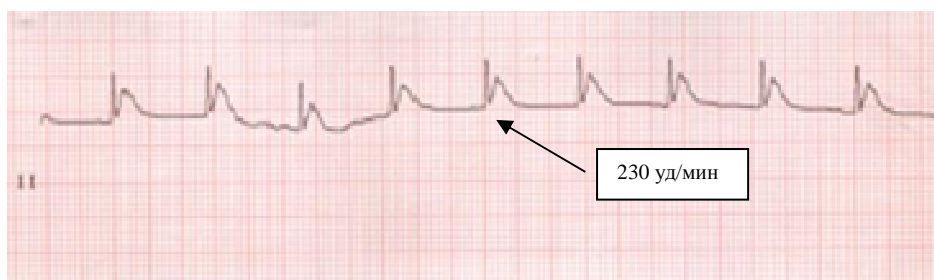


Рисунок 6. ЭКГ крысы контрольной группы

На гистологических препаратах из ткани миокарда крыс 1-й, 2-й и 4-й групп отмечены неравномерная окраска и набухание цитоплазмы КМЦ, нечеткие границы клеток и ядра. Ядра КМЦ были слабо окрашены, с нечеткими границами; сарколемма сохранена, окраска мышечных волокон неоднородна (рис. 7).

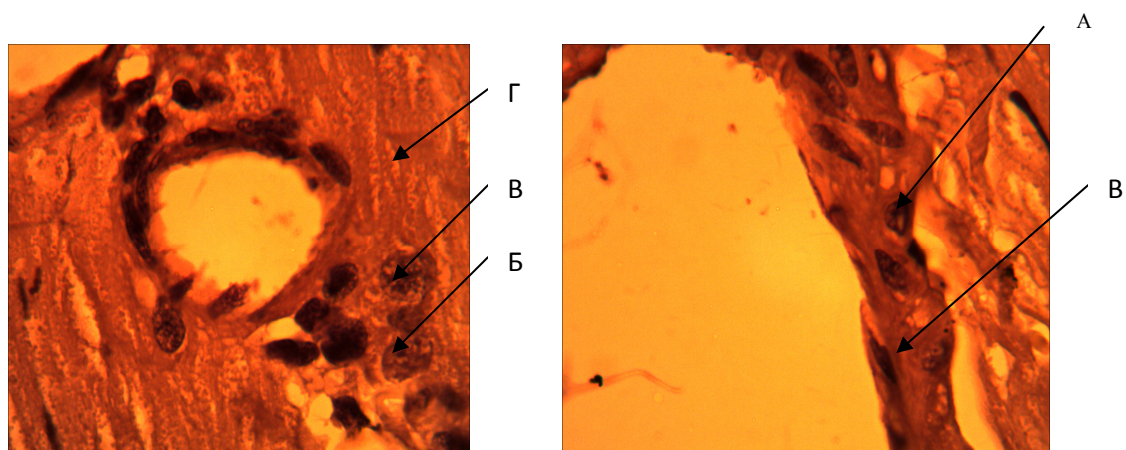


Рисунок 7. Гистологическая картина миокарда животных из 1, 2, 4 групп животных

Примечание: А – неравномерная окраска и набухание цитоплазмы КМЦ, Б – нечеткие границы клеток и ядра, В – ядра КМЦ слабо окрашены, с нечеткими границами; сарколемма сохранена, Г – окраска мышечных волокон неоднородна

В 3-й группе животных (рис. 8) на препаратах ткани миокарда выраженных изменений не обнаружено.

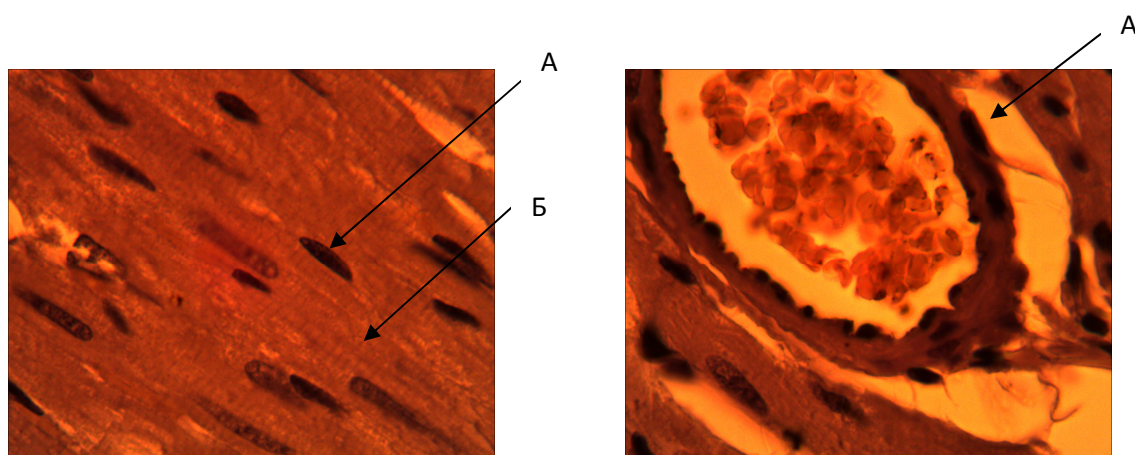


Рисунок 8. Гистологическая картина миокарда животных из 3-й группы
Примечание: А – ядра КМЦ, Б – поперечные полосы

Ядра КМЦ были хорошо видны, имели удлинённо-овальную форму, располагались ближе к центру цитоплазмы и своей длинной осью были ориентированы параллельно сарколемме. В саркоплазме видны поперечные полосы; цитоплазма некоторых КМЦ неравномерно окрашена, сарколемма определялась четко.

В препаратах 5-й группы была обнаружена гистологическая картина интактного миокарда.

Выводы. Таким образом, однократное подкожное введение адреналина гидрохлорида в дозе 0,4 мг на 100 г массы тела животного завершалось летальным исходом в течение 12 часов от острой сердечной недостаточности. Введение натрия аденозинтрифосфата и эуфиллина совместно с одним сеансом ТЭС-терапии в значительной степени предотвращало морфологическое повреждение миокарда и гибель животного при создании модели катехоламинового некроза миокарда.

Список литературы

1. *Алекминская Л.А.* Взаимодействие энкефалинов с симпатoadреналовой системой при острой ишемии миокарда в эксперименте / Л.А. Алекминская, Б.Ю. Кондратьев, В.Д. Слепушкин // Пат. физиол. и exper. тер. – 1986. – № 1. – С. 16–18.
2. *Голиков А.П.* Влияние транскраниальной электростимуляции опиоидных систем на репаративные процессы у больных инфарктом миокарда / А.П. Голиков, В.А. Павлов, В.А. Карев и др. // Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования. – Т. 1. (3-е изд.). – Спб., 2005. – С. 432–439.
3. *Меерсон Ф.З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф.З. Меерсон. – М.: Медицина, 1984. – 269 с.
4. *Селье Г.* Концепция стресса как мы ее представляем в 1976 году // Новое о гормонах и механизме их действия / Г. Селье. – Киев: Наукова думка, 1977. – С. 27–51.
5. *Слепушкин В.Д.* Исследование содержания гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы в крови у больных острым инфарктом миокарда при лечении отечественным гексапептидом даларгином / В.Д. Слепушкин, Ю.Б. Лишманов, Т.В. Федорова и др. // Кардиология. – 1987. – № 27 (9). – С. 110–112.
6. *Кушаковский М.С.* Метаболические болезни сердца / М.С. Кушаковский. – СПб.: Фолиант, 2000.
7. *Лишманов Ю.Б.* Взаимодействие опиоидной и симпатoadреналовой системы при ишемическом повреждении сердца / Ю.Б. Лишманов, Ю.Б. Кондратьев // Физиол. журн. – 1995. – № 81 (5). – С. 77–85.
8. *Лишманов Ю.Б.* Опиоидные нейропептиды, стресс и адаптационная защита сердца / Ю.Б. Лишманов, Л.Н. Маслов. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1994. – 352 с.
9. *Сыркин А.С.* Инфаркт миокарда / А.С. Сыркин. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 466 с.
10. *Johnson R.H.* Neurocardiology: The Interrelationships Between Dysfunction in the Nervous and Cardiovascular System / R.H. Johnson, D.G. Lambie, J.M.K. Spalding. London, England: WB Saunders, 1984. – PP. 66–70.