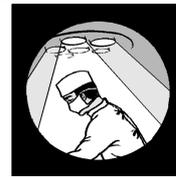


# МОРФОЛОГИЯ И ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ



УДК 611.018.63:611.127

## РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРЕДНИЗОЛОНА И ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕВЕНТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕДНИЗОЛОНА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ОСТРОГО СТРЕССА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В.С.Бондаренко, Н.А.Кулик, М.Е.Евсеев

*Институт медицинского образования НовГУ, universal-doctor@rambler.ru*

Показано, что под влиянием однократного введения преднизолонa в миокарде левого и правого желудочков крыс линии Вистар развиваются выраженные структурные изменения как кардиомиоцитов, так и внеклеточного матрикса. Выявлено, что преднизолон при одновременном однократном введении с адреналином и с прозерином не оказывает протективного действия на миокард ни в левом, ни в правом желудочке.

**Ключевые слова:** миокард, крысы линии Вистар, преднизолон, адреналин, прозерин, острый стресс

The research shows that the significant structural changes both in cardiomyocytes and in extracellular matrix developed in left and right myocardial ventricles of Wistar male-rats under the influence of a single prednisolone injection. Prednisolone did not have a protective effect on either right myocardial ventricle nor the left one when simultaneously injected with proserin and epinephrine.

**Keywords:** myocardium, Wistar rats, prednisolone, epinephrine, proserin, acute stress

Проблема устойчивости миокарда к стрессу изучена в основном с фармакологических позиций [1-3]. Отсутствуют работы, посвященные морфологическим аспектам стрессорного сердца с точки зрения индивидуальной, генетически детерминированной устойчивости сердечной мышцы к повреждающему воздействию. Остаются невыясненными структурные особенности повреждения миокарда в зависимости от варианта стресса и его длительности. В ряде наших экспериментальных работ ранее было исследовано структурное remodelирование миокарда под влиянием катехоламинов и прозерина [4-6]. Не исключена вероятность того, что при ведении больших с тяжелыми кардиальными событиями в зависимости от того, какой «вегетативный» вариант стресса преобладает, необходима разная фармакологическая коррекция. При острых состояниях в клинике внутренних болезней нередко используются кортикостероиды. Значительный интерес для практики представляет как исследование влияния преднизолонa на миокард в первые часы после введения препарата, так и способность препарата предотвращать развитие структурных изменений в миокарде при различных «вегетативных» вариантах стресса.

В настоящей работе изучаются структурные изменения в миокарде левого и правого желудочков крыс линии Вистар под влиянием преднизолонa и возможность его превентивного действия при моделировании различных вариантов острого стресса.

### Материал и методы исследования

Экспериментальные исследования были проведены на крысах-самцах линии Вистар, сопоставимых по возрасту и массе, в соответствии с Европей-

ской конвенцией о защите животных, используемых в эксперименте (Директива 86/609/ЕЕС).

В I серии эксперимента 20 крысам однократно интраперитонеально вводился преднизолон в дозе 3 мг/кг; во II серии — 20 крысам однократно интраперитонеально вводились одновременно адреналин в дозе 50 мкг/кг и преднизолон в дозе 3 мг/кг; в III серии исследования 20 крысам однократно интраперитонеально вводились одновременно прозерин в дозе 20 мг/кг и преднизолон в дозе 3 мг/кг. Через 2, 6, 24 часа и через 1 месяц после однократного введения препаратов под эфирным наркозом производилась декапитация и забор материала на исследование.

Контрольную группу составили крысы, не подвергавшиеся стрессовым и медикаментозным воздействиям.

Морфометрия парафиновых срезов, окрашенных по Ван-Гизону, проводилась с помощью сетки Г.Г.Автандилова [7] в 45 полях зрения в левом желудочке (ЛЖ) и в правом желудочке (ПЖ) в каждой серии эксперимента. Производился подсчет в объемных процентах плотности кардиомиоцитов (КМЦ), коллагена и объема внеклеточного пространства (ВКП).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.0.

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты экспериментального исследования показали, что при однократном введении преднизолонa (рис. 1) уже через 2 часа объем ВКП в ЛЖ значительно увеличился и достиг максимальных значений (с  $9,49 \pm 0,8$  об.% в контрольной серии до  $13,2 \pm 1,19$  об.% через 2 часа,  $p = 0,011$ ). В ПЖ объем ВКП увеличился в большей степени и достиг максимума через

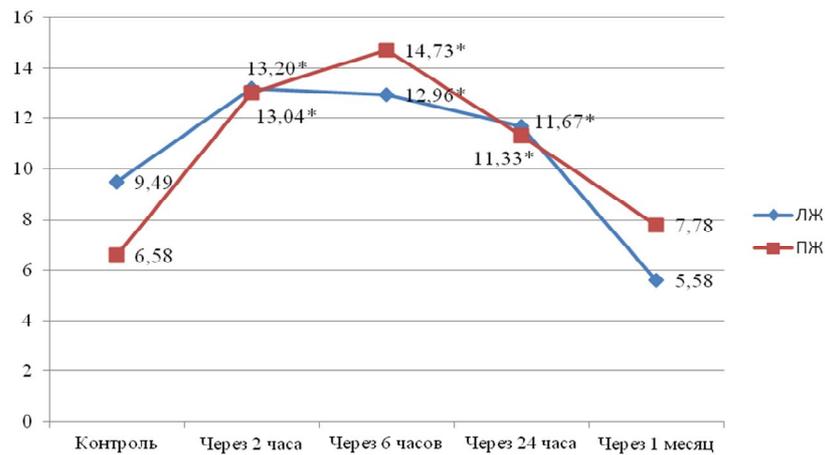


Рис.1. Динамика плотности ВКП в миокарде левого и правого желудочков под влиянием преднизолона. Здесь и далее, на рис.2-9: \* — достоверно различие с контрольной серией ( $p < 0,05$ )

6 часов после введения преднизолона ( $6,58 \pm 0,64$  об.% до  $14,73 \pm 1,14$  об.% через 6 часов,  $p = 0,001$ ). Столь значительное увеличение объема интерстициальной жидкости, возможно, связано с влиянием кортикостероидов на водный обмен миокарда. Интерстициальный отек под влиянием преднизолона сочетался со значительным набуханием коллагена через 2 часа от момента введения препарата.

Плотность коллагена (рис.2) увеличилась в обоих желудочках, причем наиболее выраженный

отек коллагена в ЛЖ отмечался через 2 часа ( $8,28 \pm 0,67$  об.% в контроле до  $14,55 \pm 1,22$  об.% через 2 часа,  $p < 0,05$ ), а в ПЖ — через 6 часов (с  $5,07 \pm 0,51$  об.% до  $15,22 \pm 2,42$  об.% через 6 часов,  $p < 0,05$ ).

В ЛЖ наряду с наиболее выраженным увеличением плотность коллагена и объема ВКП через 2 часа после введения преднизолона отмечены и значительные изменения кардиомиоцитов (рис.3): плотность КМЦ уменьшилась с  $77,28 \pm 1,43$  об.% до  $70,32 \pm 1,74$  об.% через 2 часа после введения

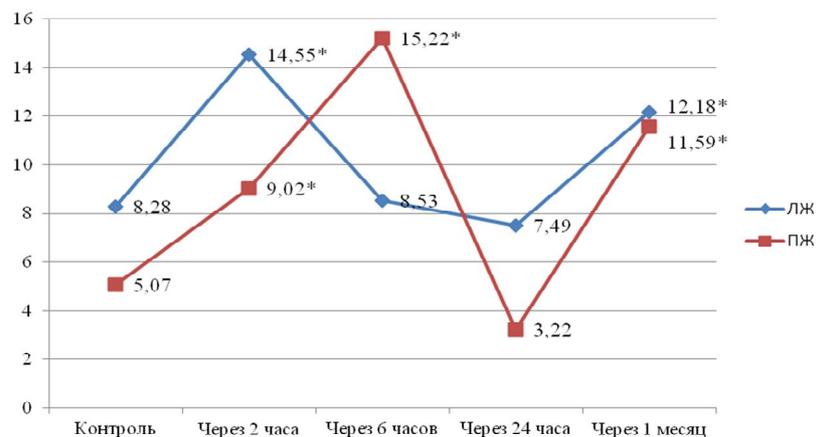


Рис.2. Динамика плотности коллагена в миокарде левого и правого желудочков под влиянием преднизолона

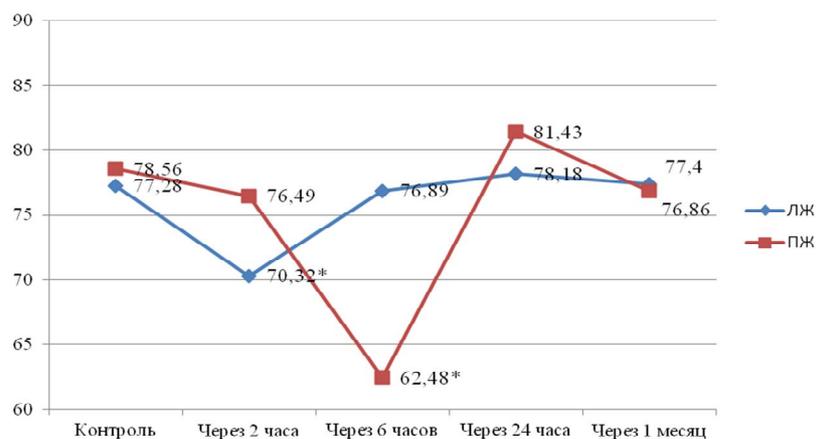


Рис.3. Динамика плотности кардиомиоцитов в миокарде левого и правого желудочков под влиянием преднизолона

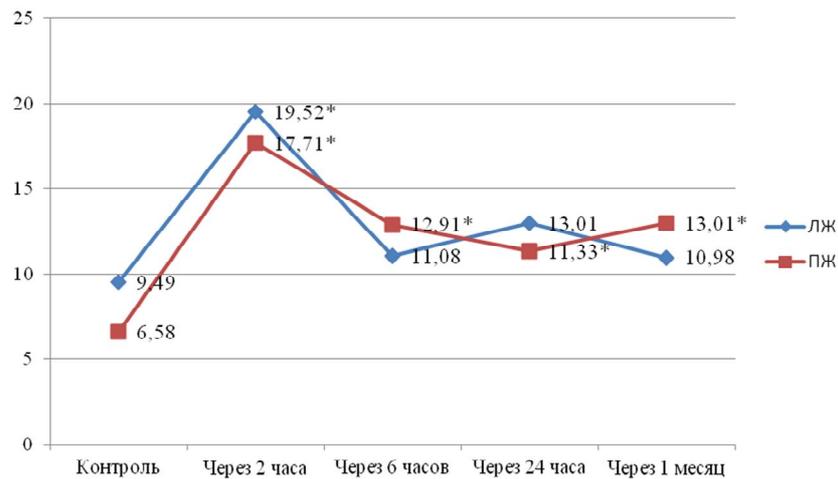


Рис.4. Динамика объема ВКП в миокарде левого и правого желудочков под влиянием одновременного однократного введения преднизолона и адреналина

( $p < 0,05$ ) с дальнейшим восстановлением до уровня контрольной серии.

В миокарде ПЖ максимальное уменьшение плотности кардиомиоцитов (рис.3) отмечено через 6 часов после введения преднизолона (с  $78,56 \pm 1,06$  об.% до  $62,48 \pm 2,24$  об.% через 6 часов,  $p < 0,05$ ), причем степень снижения была более выражена, нежели в ЛЖ. Через 24 часа плотность КМЦ восстановилась до значений контрольной группы.

Через 1 месяц после однократного введения преднизолона плотность КМЦ и объем ВКП как в ЛЖ, так и в ПЖ восстановились до исходного уровня, а плотность коллагена в обоих желудочках осталась значительно выше значений контрольной серии, что свидетельствует о развитии фиброза миокарда, причем более выраженного в ПЖ.

Таким образом, введение максимальных доз преднизолона сопровождалось выраженными морфологическими изменениями в сердце — значительными изменениями внеклеточного матрикса (увеличение объема ВКП и плотности коллагена) и уменьшением плотности кардиомиоцитов в обоих желудочках, причем более выраженными в ПЖ. Кроме того, отмечался асинхронизм развития структурного ремо-

делирования в миокарде левого и правого желудочков во времени — наиболее выраженные изменения в миокарде ЛЖ были выявлены через 2 часа, а в ПЖ — через 6 часов после введения преднизолона.

Введение преднизолона одновременно с адреналином — нередкая практика при острых состояниях в клинической практике. С другой стороны, выработка кортикостероидов и адреналина — неотъемлемое звено стресса.

При совместном введении адреналина и преднизолона объем ВКП (рис.4) увеличился еще более значительно, чем при введении одного преднизолона. Так, в ЛЖ через 2 часа после введения объем ВКП достиг  $19,52 \pm 1,5$  об.% ( $p < 0,05$ ). В ПЖ изменения были аналогичны, но более выражены — через 2 часа объем ВКП увеличился с  $6,58 \pm 0,64$  об.% до  $17,71 \pm 1,21$  об.% ( $p < 0,05$ ). Через месяц после однократного одновременного введения адреналина и преднизолона объем ВКП в ЛЖ восстановился до значений контрольной серии, а в ПЖ оставался достоверно выше ( $13,01 \pm 0,99$  об.%,  $p < 0,05$ ).

Столь выраженные изменения ВКП в дальнейшем, безусловно, могут приводить к выраженным изменениям микроциркуляции, что в свою очередь

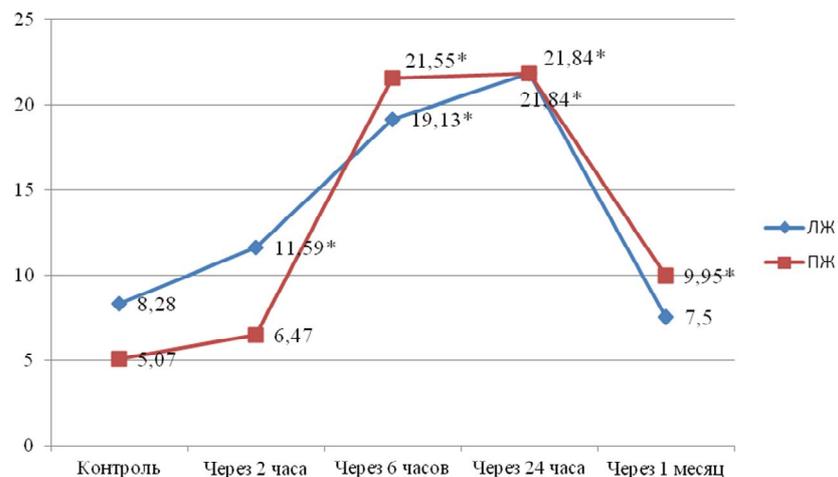


Рис.5. Динамика плотности коллагена в миокарде левого и правого желудочков под влиянием одновременного однократного введения преднизолона и адреналина

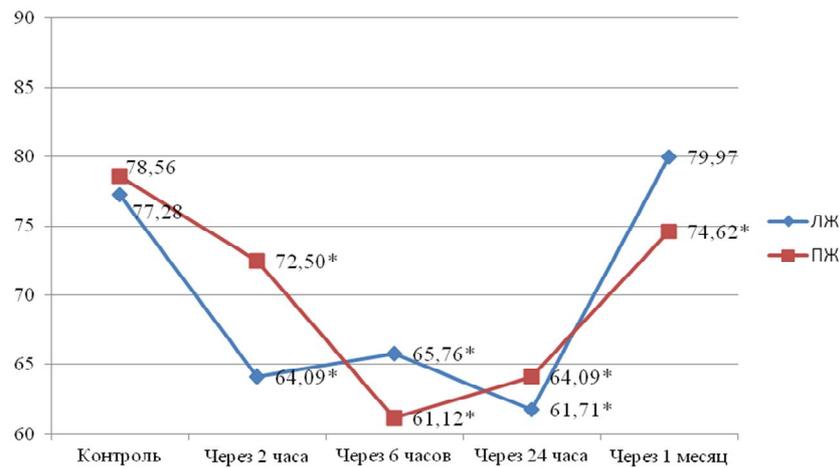


Рис.6. Динамика плотности кардиомиоцитов в миокарде левого и правого желудочков под влиянием одновременного однократного введения преднизолона и адреналина

будет способствовать развитию отдаленных последствий стресса: изменениям фиброзной сети миокарда и изменениям метаболизма кардиомиоцитов.

Плотность коллагена (рис.5) при одновременном введении преднизолона и адреналина увеличилась как в ЛЖ (с  $8,28 \pm 0,67$  об.%,  $p < 0,05$ , через 6 часов и до  $21,84 \pm 1,48$  об.%,  $p < 0,05$ , через 24 часа), так и в ПЖ (с  $5,07 \pm 0,51$  об.%,  $p < 0,05$ , через 6 часов и до  $21,84 \pm 0,69$  об.%,  $p < 0,05$ , через 24 часа). Через 1 месяц после однократного одновременного введения преднизолона и адреналина в миокарде ЛЖ плотность коллагена восстановилась до исходного уровня, тогда как в ПЖ оставалась достоверно ниже значений контрольной серии.

Плотность кардиомиоцитов при одновременном введении преднизолона и адреналина через 2 часа в обоих желудочках достоверно уменьшилась (рис.6), причем в большей степени в ЛЖ. Через 6 часов степень снижения плотности КМЦ была более выражена в ПЖ по сравнению с ЛЖ. Через 1 месяц плотность КМЦ в миокарде ЛЖ восстановилась почти до исходного уровня, тогда как в ПЖ

оставалась достоверно ниже значений контрольной серии ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, если сравнивать эффект изолированного введения преднизолона и совместного введения преднизолона и адреналина, то наиболее выраженное структурное ремоделирование миокарда как острое (через 2 часа и через 24 часа), так и отдаленное (через месяц после введения препаратов) возникает под влиянием совместного введения преднизолона и адреналина.

При совместном введении преднизолона и прозерина (рис.7-9) в ЛЖ наиболее выраженные структурные изменения наблюдались через 2 часа после введения препаратов — достоверно уменьшилась плотность КМЦ, значительно увеличилась плотность коллагена и объем ВКП.

В ПЖ значительное уменьшение плотности КМЦ было выявлено через 2 часа и через 6 часов после введения препаратов. Увеличение объема ВКП в ПЖ отмечено во всех контрольных точках (2, 6 и 24 часа), причем через 2 часа интерстициальный отек миокарда ПЖ был более выражен, нежели, отек миокарда ЛЖ.

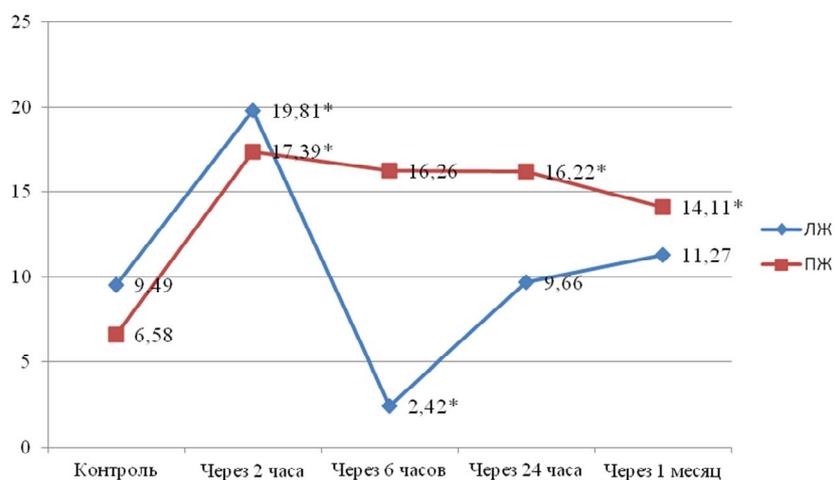


Рис.7. Динамика плотности ВКП в миокарде левого и правого желудочков под влиянием одновременного однократного введения преднизолона и прозерина

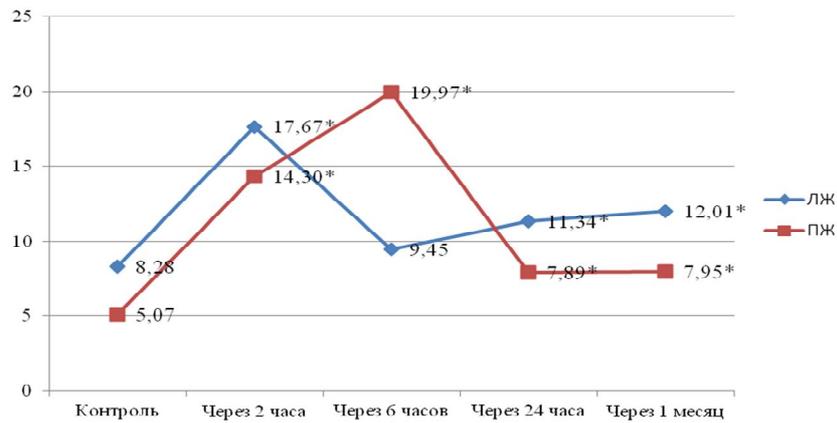


Рис.8. Динамика плотности коллагена в миокарде левого и правого желудочков под влиянием одновременного однократного введения преднизолонa и прозерина

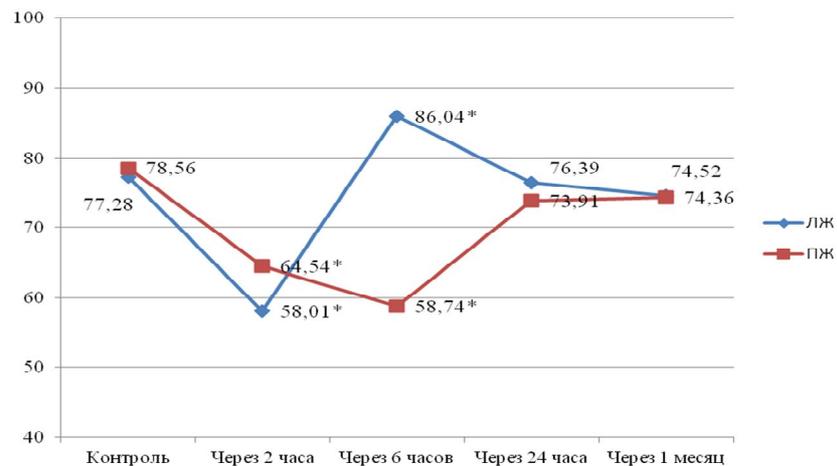


Рис.9. Динамика плотности кардиомиоцитов в миокарде левого и правого желудочков под влиянием одновременного однократного введения преднизолонa и прозерина

### Выводы

Полученные данные позволяют сделать следующие выводы.

1. Преднизолон при однократном введении вызывает острое ремоделирование как левого, так и правого желудочков: значительное уменьшение плотности КМЦ и увеличение объема ВКП и плотности коллагена. Причем максимальные структурные изменения в ЛЖ развиваются через 2 часа, а в ПЖ через 6 часов после однократного введения препарата. Через 24 часа в обоих желудочках нормализуется плотность кардиомиоцитов и коллагена, тогда как объем ВКП остается достоверно более высоким по сравнению с контрольной серией как в ЛЖ, так и ПЖ.

2. При одновременном введении преднизолонa с адреналином и преднизолонa с прозеринoм острое ремоделирование миокарда выражено в обеих сериях эксперимента, но более значительные структурные изменения миокарда развиваются под влиянием одновременного однократного введения преднизолонa и адреналина. Преднизолон не оказывает протективного действия на миокард обоих желудочков.

тальной биологии и медицины. 1997. Т.123. №5. С.642-644.

- Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. Новосибирск: Наука, 1991. С.23-53.
- Непомнящих Л.М., Циммерман В.Г. Преднекротические контрактурные повреждения кардиомиоцитов: Фотохимическое флюорохромирование и люминесцентная микроскопия миокарда // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2001. Т.132. №9. С.343-349.
- Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В., Губская П.М. Моделирование острого стресса со смешанной адренергической и холинергической активацией у крыс линии Вистар // Вестник аритмологии. 2010. №501. С.168.
- Рубанова М.П., Вебер В.Р., Жмайлова С.В., Губская П.М., Прошина Л.Г., Нуржанова Т.М., Бондаренко В.С. Структурные изменения миокарда правых и левых отделов сердца. Сравнительная характеристика при трех моделях стресса // Вестник аритмологии. 2010. №503. С.168.
- Жмайлова С.В., Рубанова М.П., Вебер В.Р., Губская П.М. Динамика структурных изменений миокарда при остром холинергическом стрессе в эксперименте // Вестник аритмологии. 2010. №499. С.167.
- Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: Руководство. М.: Медицина, 1990. С.204-205.

### Bibliography (Transliterated)

- Зорькина А.В., Ингина В.И., Костин Я.В. Антиоксидантное действие цитохрома в условиях пролонгированного иммобилизационного стресса // Бюллетень эксперимен-

- Zor'kina A.V., Ingina V.I., Kostin Ja.V. Antioksidantnoe dejstvie citohroma v uslovijah prolongirovannogo immobilizacionnogo stressa // B'ulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 1997. T.123. №5. S.642-644.

2. Nepomnjawih L.M. Morfogenez vazhnejshih obwepatologicheskikh processov v serdce. Novosibirsk: Nauka, 1991. S.23-53.
3. Nepomnjawih L.M., Cimmerman V.G. Prednekroticheskie kontrakturnye povrezhdenija kardiomiocitov: Fotohimicheskoe fljuorohromirovanie i ljuminescentnaja mikroskopija miokarda // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2001. T.132. №9. S.343-349.
4. Veber V.R., Rubanova M.P., Zhmajlova S.V., Gubskaja P.M. Modelirovanie ostrogo stressa so smeshannoj adrenergicheskoj i holinergicheskoj aktivaciej u krys linii Vistar // Vestnik aritmologii. 2010. №501. S.168.
5. Rubanova M.P., Veber V.R., Zhmajlova S.V., Gubskaja P.M., Proshina L.G., Nurzhanova T.M., Bondarenko V.S. Struk-turnye izmenenija miokarda pravyh i levyh otdelov serdca. Sravnitel'naja charakteristika pri treh modeljah stressa // Vestnik aritmologii. 2010. №503. S.168.
6. Zhmajlova S.V., Rubanova M.P., Veber V.R., Gubskaja P.M. Dinamika strukturnyh izmenenij miokarda pri ostrom holinergicheskom stresse v jeksperimente // Vestnik aritmologii. 2010. №499. S.167.
7. Avtandilov G.G. Medicinskaja morfometrija: Rukovodstvo. M.: Medicina, 1990. S.204-205.