

УДК 616.127—0105.8.08

Л. Б. Аксельрод, Л. М. Шведов, Э. В. Мальцев, Д. М. Суколовская,
Л. С. Кравченко, Д. Г. Расина, Л. Л. Кадырова

Функциональное состояние, метаболизм миокарда и иммунологические сдвиги организма при экспериментальном инфаркте миокарда и его лечении циклофосфаном и 6-меркаптопурином

Для выявления целесообразности включения в комплекс лечебных мероприятий при инфаркте миокарда иммунодепрессантов, угнетающих патогенетические механизмы и снижающих антимикробный иммунитет, мы изучали функциональное состояние, метаболизм миокарда и иммунологическую реактивность при воспроизведенном инфаркте и после применения иммунодепрессантов циклофосфана и 6-меркаптопурина с помощью электрокардиографического, биохимического, гистологического, гистохимического и иммунологического методов исследования.

Методика

На 50 собаках моделировали инфаркт миокарда (ИМ). В зависимости от того, какой препарат использовали для лечения, животных условно разделили на следующие четыре группы: 1-я — животные, ИМ которых лечили циклофосфаном; 2-я — ИМ которых не лечили (контроль); 3-я — ИМ которых лечили 6-меркаптопурином; 4-я — ИМ которых не лечили (контроль). До моделирования ИМ, а на 3-и и 6-е сутки после его воспроизведения записывали в 12 общепринятых отведениях электрокардиограмму, а также исследовали некоторые показатели коагулограммы: время свертывания крови [12], толерантность плазмы к гепарину [8, 15], фибринолитическую активность [9, 11], содержание фибриногена [5]. Для оценки иммунологической реактивности использовали реакции пассивной гемагглютинации [11, 13] в модификации Boyden [9] и бласттрансформации лимфоцитов [10]. ИМ воспроизводили с помощью операции, проведенной под эндотрахеальным эфирным наркозом в условиях дыхания, управляемого аппаратом РО-2. В 1-е сутки после воспроизведения ИМ приступали к лечению. Препараты вводили внутримышечно (2 мг/кг) в течение 6—7 сут. По окончании лечения и повторного обследования животных забивали. После этого в миокарде изучали содержание АТФ [16] и неорганического фосфора [7]. Гистохимически устанавливали в соответствии с методиками [14] активность СДГ, ЛДГ, АТФазы, липазы. Морфологические препараты окрашивали по Ван-Гизону и гематоксилин-эозином.

Результаты и их обсуждение

У всех собак на 3-и сутки после воспроизведения ИМ отмечали увеличение числа лейкоцитов. Однако у собак, леченных иммунодепрессантами, особенно циклофосфаном, число лейкоцитов было значительно меньше. В соответствии с результатами наших исследований, к концу лечения число лейкоцитов у собак опытной группы продолжало оставаться более низким, чем у животных контрольной группы (табл. 1).

Сравнительная оценка влияния циклофосфана и 6-меркаптопурина на сердечный ритм не выявила существенных различий между животными опытной и контрольной групп. По данным электрокардиографии после лечения 6-меркаптопурином наблюдали восстановительные процессы в сердечной мышце у 12,5 % животных, признаки гипоксии мио-

карда — у 12,5 %, нарушения коронарного кровообращения — у 62,5 %. У контрольных собак восстановительные процессы отмечались в 33,3 %, признаки гипоксии не фиксировались ни у одного животного, патологические электрокардиограммы констатировались у 33,4 %. При лечении циклофосфаном признаки гипоксии отмечали у 30 % животных, а в контрольной группе лишь у 12,5 %, нарушения коронарного кровообращения наблюдали у 50 % против 37,2 % в контроле.

Таблица 1. Число лейкоцитов (г/л) в крови собак с воспроизведенным инфарктом миокарда (ИМ) опытной и контрольной групп ($M \pm m$)

Группа животных	До моделирования ИМ	После моделирования ИМ	
		на 3-и сутки	на 6-е сутки
Леченные циклофосфаном абсолютное значение	$7,4 \pm 0,20$	$10,5 \pm 0,31^*$	$9,1 \pm 0,44^{**}$
% исходного		141,0	123,0
Нелеченые (контроль) абсолютное значение	$9,8 \pm 0,52$	$17,8 \pm 1,42$	$16,2 \pm 2,0$
% исходного		181,0	165,0
Леченные 6-меркаптопурином абсолютное значение	$8,4 \pm 0,20$	$7,81 \pm 0,20^*$	$7,2 \pm 0,10^*$
% исходного		93,0	85,0
Нелеченые (контроль) абсолютное значение	$8,3 \pm 0,90$	$10,2 \pm 0,65$	$11,0 \pm 0,60$
% исходного		124,0	134,0

* $P < 0,001$, ** $P < 0,01$ по сравнению с контролем.

Согласно нашим результатам, в области ИМ при лечении циклофосфаном содержание АТФ было несколько ниже ($3,43 \text{ мкг/г} \pm 0,2 \text{ мкг/г}$), чем в контроле ($4,08 \text{ мкг/г} \pm 0,2 \text{ мкг/г}$), $P < 0,005$. При лечении 6-меркаптопурином различий изменений содержания АТФ в области ИМ у собак опытной ($3,47 \text{ мкг/г} \pm 0,1 \text{ мкг/г}$) и контрольной ($3,13 \text{ мкг/г} \pm 0,1 \text{ мкг/г}$) групп не выявлено. Не обнаружено также различий содержания неорганического фосфора в миокарде собак опытных и контрольных групп.

Результаты гистологического исследования показали, что лечение иммунодепрессантами замедляет расширение области инфаркта, очевидно, за счет торможения этими веществами пролиферативных процессов, что согласуется с литературными данными [8]. Сравнительная оценка результатов гистохимического исследования свидетельствует о наличии более глубоких метаболических нарушений цикла трикарбоновых кислот и гликолиза. У собак опытной группы область повреждения оказалась более обширной, а формирование грануляционной ткани происходило медленнее, чем у собак контрольной группы. Отмечено, что в дистрофированных участках миокарда продукт реакции, свидетельствующий об активности СДГ или ЛДГ, представлен преимущественно гранулярной (зернистой) формой диформаза. Принято считать, что такая форма отложения формазана является признаком снижения ферментативной активности при одинаковой с линейным формазаном (характерным для неповрежденного миокарда) интенсивности окраски и свидетельствует о гипоксии в области нарушенного кровообращения сердца [2, 4]. Вследствие гипоксии усиливается анаэробный гликолиз, что приводит к накоплению молочной кислоты, снижению активности СДГ и жировой дистрофии [1].

После лечения циклофосфаном и 6-меркаптопурином наблюдали кратковременное нарушение коагуляции крови, которое выражалось удлинением времени свертывания крови, снижением толерантности плазмы к гепарину, увеличением уровня фибриногена. Значительных различий нарушения гемостаза у собак опытных и контрольных групп не выявлено.

Результаты иммунологического исследования свидетельствуют о том, что циклофосфан и 6-меркаптопурин подавляют первичный иммунный ответ, что находит свое выражение в более низком у животных опытных групп, по сравнению с контрольной, титре антикардиальных антител и сниженной функциональной способности Т-лимфоцитов (табл. 2, 3). Это соответствует литературным данным [3, 6].

Таблица 2. Титр антикардиальных антител у собак опытных и контрольных групп (средние геометрические титры)

Группа животных	До моделирования инфаркта миокарда	После моделирования инфаркта миокарда	
		на 3-и сутки	на 6-е сутки
Леченные циклофосфаном	$1:3 \pm 0,9$	$1:12,7 \pm 3,8$	$1:11,0 \pm 3,64$
Нелеченые (контроль)	$1:3 \pm 0,9$	$1:24,7 \pm 4,32$ $P < 0,002$	$1:20,74 \pm 7,82$ $P < 0,05$
Леченные 6-меркаптопурином	$1:3,6 \pm 0,52$	$1:8,4 \pm 0,9$	$1:5,8 \pm 0,8$
Нелеченые (контроль)	$1:3,8 \pm 0,5$	$1:28 \pm 0,6$ $P < 0,001$	$1:20,4 \pm 1,4$ $P < 0,001$

Таблица 3. Изменения количества бластообразующих клеток на 100 лимфоцитов

Группа животных	До моделирования инфаркта миокарда	На 3-и сутки после моделирования инфаркта миокарда		На 6-е сутки после моделирования инфаркта миокарда	
		абсолютное значение	% исходного	абсолютное значение	% исходного
Леченные циклофосфаном	$41 \pm 2,31$	$21 \pm 1,51$	$51,2 \pm 17,6$	$30 \pm 1,92$	$73,1 \pm 15,6$
Нелеченые (контроль)	$38,6 \pm 2,48$	$25,5 \pm 1,72$	$66 \pm 16,7$	$34,2 \pm 2,47$	$88,6 \pm 11,2$
Леченные 6-меркаптопурином	$37 \pm 1,8$	$17 \pm 1,02$	$45,9 \pm 9,6$	$24 \pm 1,8$	$64,8 \pm 11,2$
Нелеченые (контроль)	$36 \pm 1,8$	$21 \pm 1,3$	$58,3 \pm 15,4$	$31 \pm 1,5$	$86,1 \pm 10,6$

Результаты наших исследований позволяют прийти к заключению о нецелесообразности применения при инфаркте миокарда иммунодепрессантов циклофосфана и 6-меркаптопурина, угнетающих иммунологическую реактивность, ухудшающих коронарное кровообращение и метаболизм миокарда, а также замедляющих репаративные процессы в сердечной мышце.

FUNCTIONAL STATE, MYOCARDIAL METABOLISM AND IMMUNOLOGICAL SHIFTS IN THE ORGANISM WITH EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION AND ITS TREATMENT WITH CYCLOPHOSPHAMIDE AND 6-MERCAPTOPURINE

L. B. Akselrod, L. M. Shvedov, E. V. Maltsev, D. M. Sukolovskaya,
L. S. Kravchenko, D. G. Rasina, L. L. Kadyrova

The influence of cyclophosphamide immunodepressants and 6-mercaptopurine on the electrocardiogram shifts, myocardial metabolism and humoral and cellular immunity indices has been studied on the dogs with experimental infarction. The results of the investigation show the incongruity to use cyclophosphamide immunodepressants and 6-mercaptopurine under myocardial infarction as they inhibit immunological reactivity, deteriorate coronary circulation and myocardial metabolism as well as retard reparative processes in the cardiac muscle.

N. I. Pirogov Medical Institute,
Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Odessa