

УДК 576.8.097.29:611.127:612.017.-063:612.419:616-076.4

Н.Г.Харланова, Ю.М.Ломов, Э.А.Бардахчян

Влияние миелопида на ультраструктурные изменения в миокарде крыс, вызванные эндотоксином

Показано, что у крыс в промежуточном периоде эндотоксического шока в кардиомиоцитах всех отделов сердца наблюдаются контрактурные изменения миофибрилл, внутриклеточный миоцитолизис, уменьшение гликогена, а в клетках предсердий — усиление секреторной активности. Одновременно в капиллярах предсердий и желудочков регистрируется повышение сосудистой проницаемости. На стадии поздней эндотоксемии дистрофические изменения и редукция гликогена сохраняются, однако эндокринная функция предсердных кардиомиоцитов восстанавливается. Введение миелопида в промежуточном периоде эндотоксического шока и в последующие трое суток устраняет или ослабляет выраженность ультраструктурных изменений в миокарде.

Введение

В патогенезе нарушений сердечно-сосудистой системы при эндотоксическом шоке (ЭШ) исключительно важное значение приобретает вовлечение клеточной и гуморальной медиаторных систем [4, 5]. Особый интерес представляет то, что после введения эндотоксина — липополисахарида (ЛПС) — у экспериментальных животных обнаруживается значительное повышение β -эндорфина — опиоида, даже в малых дозах снижающего артериальное давление и оказывающего кардиодепрессантное действие [8, 9]. Как известно, опиоидные рецепторы встречаются не только в нервной ткани, но и обнаруживаются также экстрапериферально, например, в кардиомиоцитах [12]. В этой связи становится понятной роль эндорфинов в качестве патофизиологического фактора при ЭШ и терапевтический эффект наркозона, блокирующего опиоидные рецепторы [9, 10]. Другой препарат — миелопид, полученный из клеток костного мозга крупного рогатого скота, также обладает опиоидоподобными свойствами и, кроме того, является иммуномодулятором и выступает в качестве возможного претендента на роль межсистемного медиатора во взаимодействиях нервной и иммунной систем [6].

Ранее нами установлены при ЭШ изменения предсердных кардиомиоцитов, секреции атриальный натрийуретический пептид [7]. Кроме того, показано корригирующее воздействие миелопида на ультраструктурные нарушения, характерные для шокового легкого, вызванные введением ЛПС [3]. Особенно важно то, что последний может оказывать прямое повреждающее действие на миокард, что было доказано в опытах *in vitro* с перфузацией сердца по Лангendorфу при добавлении в перфузат эндотоксина кишечной палочки [2]. Оказалось, что при этом возникают альтерации, сходные с теми, которые наблюдаются *in vivo*.

Целью нашей работы было ультраструктурное изучение миокарда крыс, у которых осуществлялась коррекция миелопидом изменений, вызванных предварительным введением эндотоксина.

Методика

Опыты проводили на 39 белых крысах массой 200 г. В I серии животным внутривенно вводили эндотоксин кишечной палочки в дозе 2 мг/100 г; морфологическое исследование выполняли через 5 ч (промежуточный период ЭШ) — 1-я группа (10 крыс) и 3 сут (стадия поздней эндотоксемии) — 2-я группа (10 крыс). Во II серии опытов (контроль) животным внутривенно вводили физиологический раствор и спустя 5 ч (1-я группа, 3 крысы) и 3 сут (2-я группа, 3 крысы) их декапитировали введением летальной дозы нембутала. В III серии опытов (10 крыс) вначале крысам внутривенно вводили эндотоксин, а через 5 ч — внутрибрюшинно миелопид (0,3 мг/100 г); в последующем препарат вводили однократно на протяжении 3 сут. Животных умерщвляли спустя 5 ч после последней инъекции препарата. Фактически, воздействие миелопидом начиналось в промежуточном периоде ЭШ и заканчивалось в сроки, соответствующие стадии поздней эндотоксемии. В IV серии (контроль, 3 крысы) ежесуточно производили однократные внутрибрюшинные инъекции миелопида; взятие материала осуществляли спустя 3 сут после окончательного введения препарата. Кусочки миокарда (ушки предсердий и оба желудочка) обрабатывали по общепринятой методике. Ультратонкие срезы, полученные на ультрамикротоме LKB 8800, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и просматривали в электронном микроскопе JEM-100 B.

Результаты и их обсуждение

В контрольных опытах установлено, что после введения физиологического раствора (II серия) и миелопида (IV серия) ультраструктурные повреждения в миокарде крыс отсутствуют.

В промежуточном периоде ЭШ (I серия, 1-я группа) в кардиомиоцитах крыс всех изученных отделов миокарда регистрируются контрактурные изменения миофибрилл и внутриклеточный миоцитолизис, а в клетках предсердий — высокая секреторная активность эндокринного аппарата, синхронизированная с усилением транспортных процессов в эндотелии капилляров. Одновременно в саркоплазме наблюдаются отек и почти полное исчезновение гликогена. Ультраструктурные изменения в сердце крыс сходны с таковыми у кроликов и собак [7], отличаясь лишь меньшей выраженностью тромбо-геморрагического синдрома и внутрисосудистой коагуляцией, особенно по сравнению с кроликами.

На стадии поздней эндотоксемии (I серия, 2-я группа) секреторная активность предсердных кардиомиоцитов крыс практически такая же, как у контрольных животных, получавших физиологический раствор, однако в клетках миокарда ушек и желудочек сохраняются контрактурные изменения миофибрилл, явления вакуально-жировой дистрофии и гидратации саркоплазмы (рис. 1, а, б). Вместе с тем содержание гликогена в кардиомиоцитах предсердий обычно больше по сравнению с желудочками. Наряду с полнокровными микросудами встречаются спавшиеся капилляры, лишенные форменных элементов крови и содержащие только плазму «плазматические капилляры» (рис. 1, в). В эндотелии, независимо от кровенаполнения сосудов, резко выражен микропиноцитоз. В связи с периваскулярным отеком некоторые интерстициальные пространства расширены.

Повреждения сократительных элементов кардиомиоцитов, сочетающиеся со снижением содержания гликогена, вызывают электрокардиографические и биохимические изменения, которые однако нивелируются наркозом



Рис. 1. Ультраструктурная вакуольная дистрофия кардиомиоцитов. а — отсутствие гликогена в саркоплазматическом мембранным отеке (левый предсердий), в — которого находятся многочисленные гликогеновые зерна. Микроскопия: а, в — 10000×.

[11]. Предполагается, что гликоген, пептидов (эндорфинов), гормонов, болевым механизмом нарушения, ведущим к развитию сердечной нефропатии, является кислоты [5] и состоянием.

Если в I серии сопровождаются изменения в миокарде, то в II серии сопровождаются изменения в миокарде, то в III серии сопровождаются изменения в миокарде, то в IV серии сопровождаются изменения в миокарде.

I серии животным озе 2 мг/100 г; мор-
ижеуточный период (эндотоксемии) — 2-я
отным внутривенно уппа, 3 крысы) и 3
ием летальной дозы м внутривенно вво-
опид (0,3 мг/100 г);
кении 3 сут. Живо-
препарата. Факти-
ческом периоде ЭШ
ней эндотоксемии. В
однократные внут-
осуществляли спу-
Кусочки миокарда
щепринятой мето-
ротоме LKB 8800,
и просматривали в
физиологического
структурные поврежде-

в кардиомиоцитах контрактурные из-
менения, а в клетках пред-
сердного аппарата, синхро-
нитотелии капилля-
ючи полное исчез-
ние в сердце крыс сходны с
желудочками выразительно-
истой коагуляцией,

та) секреторная ак-
ки такая же, как у
раствор, однако в
контрактурные измене-
ни и гидратации сар-
козина в кардиомиоци-
тами. Наряду с пол-
ицеллярьи, лишенные
и «плазматические
венаполнения сосу-
аскулярным отеком

итов, сочетающиеся
кардиографические
руются налоксоном

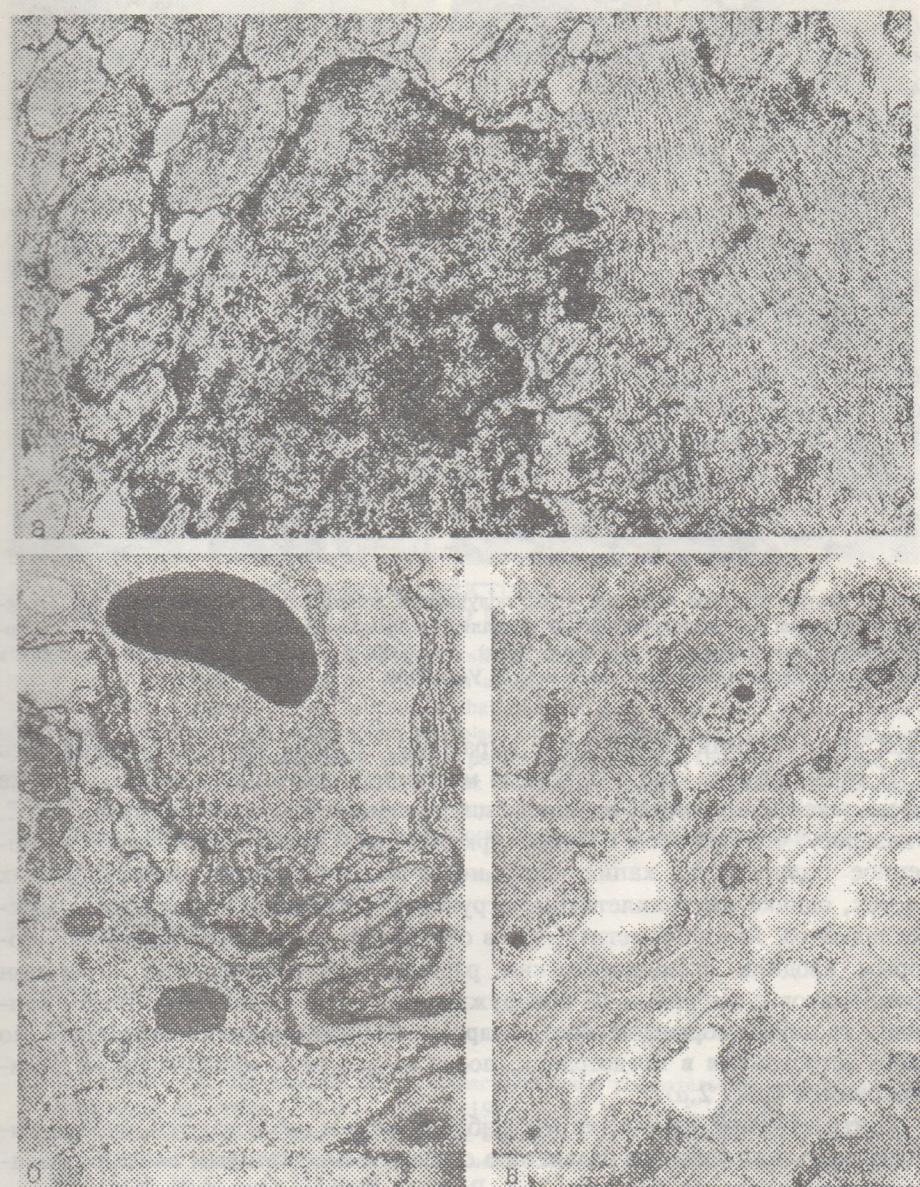


Рис. 1. Ультраструктурные изменения в миокарде крыс на стадии поздней эндотоксемии: *a* — вакуольная дистрофия кардиомицита, участок пересокращения и миоцитолизиса миофibrилл, отсутствие гликогена в саркоплазме (левый желудочек). Ув. 10000; *b* — выраженный субсар-
колеммальный отек (левый желудочек). Ув. 6000; *c* — спавшийся капилляр, в эндотелиоцитах которого находятся многочисленные микропиноцитозные везикулы (правое ушко). Ув. 6000.

[11]. Предполагается, что ЛПС индуцирует выброс эндогенных опиоидных пептидов (эндорфинов), а это приводит к коронарной гипоперфузии, метаболическим нарушениям клеток миокарда и в конечном счете к формированию сердечной недостаточности [14]. Кроме того, развитие ЭШ в значительной степени может зависеть от содержания метаболитов арахидоновой кислоты [5] и состояния эндокринной функции сердца [7].

Если в I серии с введением только одного эндотоксина ультраструктурные изменения в миокарде в промежуточном периоде ЭШ и на стадии поз-

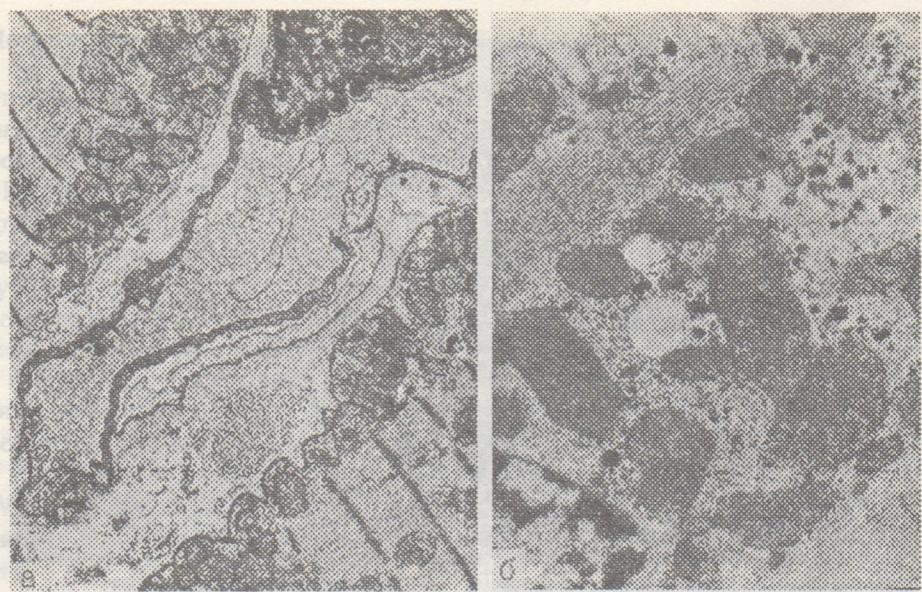


Рис. 2. Ультраструктура миокарда крыс, получавших эндотоксин и последовательные инъекции миелопида: а — неповрежденный капилляр и кардиомиоциты с незначительными контрактурными изменениями (левый желудочек). Ув. 4000; б — появление гранул гликогена в саркоплазме кардиомиоцита (правое ушко). Ув. 10000.

дней эндотоксемии значительно выражены, то иная картина складывается в III серии опытов, где с помощью миелопида достигалась коррекция уже имеющихся альтераций, возникающих в первые 5 ч после введения ЛПС. Оказалось, что при этом в микроциркуляторном русле регистрируется умеренное полнокровие капилляров, незначительный отек эндотелиальных клеток, однако внутриклеточные структуры сохранены и отсутствует микролазматоз. Важно отметить, что в отличие от капилляров животных, которым вводили физиологический раствор, внутрисосудистые агрегации тромбоцитов с фибрином не обнаруживаются и не выявляются также признаки тромбо-геморрагического синдрома. Спавшиеся капилляры, особенно часто встречаются в предсердиях, после воздействия миелопидом не регистрируются (рис. 2, а).

Контрактурные изменения миофибрилл хотя и наблюдаются, однако выраженность их слабее по сравнению с животными, которым вводили физиологический раствор (см. рис. 2, а). В предсердных кардиомиоцитах нормализуются процессы, связанные с синтезом секреторных гранул. Спустя 3 сут после ежедневных инъекций миелопида практически восстанавливаются запасы гликогена (см. рис. 2, б). Если у крыс, получавших только эндотоксин, вследствие гидропической дистрофии саркоплазма выглядит ячейстой и напоминает картину «швейцарского сыра» [13], то после обработки препаратом вакуоли становятся единичными.

По-видимому, благоприятное воздействие миелопида на микроциркуляцию в сердце объясняется известным кардиотропным эффектом препарата [1]. Действительно, поскольку в миокарде имеются опиоидные рецепторы [12], регуляция функций сердечно-сосудистой системы может осуществляться с участием эндогенных опиоидов. Кроме того, благодаря положительному инотропному действию препарата повышаются сердечный выброс и системное артериальное давление, что, в свою очередь, нормализует кровоток и улучшает оксигенацию ткани. Следствием улучшения системных

гемодинамических ветвей и устранения в миокарде. Помимо кардиомиоцитов, т. молекулам ЛПС [1] вызывания, по-видимому, эндогорфин и

Таким образом, у крыс ультрасонографии желудочков, возникшие лежащие в случае коррекции вызывает патологические незначительные аллюзии в слабых дис

N.G.Kharlanova, Yu.M.L.

INFLUENCE OF MYELOPLASMA ON MYOCARDIAL CHANGES

Ultrastructural changes in rats in the intermediate period after correction with myeloplasma disturbances and intracellular changes in atrial cardiomyocytes. Sarcoplasmic function is restored 3 days after the myeloplasma administration once during 3 days, remote from the Research Antiplague Institute, State Committee of Sanitary and Epidemiological Service of Russian Federation

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Барашков Г.Н., Карапетян А.Г. // Кардиология. 1992. — 20, № 4. — С. 6—9.
- Бардахчян Э.А., Пантелеймонова Е.А. // Влияние эндотоксина на сердце крыс. 1990. — № 5.
- Бардахчян Э.А., Харланова Н.Г. // Характер изменения клеток легких крыс. 1990. — 30, № 5.
- Бардахчян Э.А., Харланова Н.Г. // Патогенез шокового состояния. 1990. — № 5. — С. 43—49.
- Квочина Л.И., Коц Ю.А. // Коэнзим Q-10 и гемодинамика при острой сердечной недостаточности. — С. 43—49.
- Петров Р.В., Михайлов А.А. // Механизмы действия миелопептидов // Вестник АМН СССР. 1992. — № 2. — С. 10—13.
- Харланова Н.Г., Бардахчян Э.А. // Изменение структуры и функции предсердных кардиомиоцитов. 1992. — 26, № 2. — С. 10—13.
- Casale T.B., Ballal R.S. // Effect of endotoxin injection on various organs. 1988. — P. 45—51.
- Gull N.J. // Endorphins and the heart. Pathophysiology of the heart. Amsterdam, New York, 1988. — P. 45—51.

гемодинамических показателей является восстановление коронарного кровотока и устранение некоторых метаболических и структурных нарушений в миокарде. Помимо опиоидных рецепторов, обнаруженных на сарколемме кардиомиоцитов, там же находятся рецепторные зоны, чувствительные к молекулам ЛПС [12]. В конкурентных взаимоотношениях за участки связывания, по-видимому, более потенчен оказывается миелопид, вытесняющий β -эндорфин и ЛПС.

Таким образом, введение только одного эндотоксина приводит к развитию у крыс ультраструктурных повреждений кардиомиоцитов предсердий и желудочков, возникновению реологических и микроциркуляторных изменений, лежащих в основе формирующейся сердечной недостаточности. В случае коррекции указанных нарушений миелопидом (сам препарат не вызывает патологических и патоморфологических сдвигов) отмечаются лишь незначительные альтерации в микроциркуляторном русле и в отдельных случаях слабые дистрофические изменения в кардиомиоцитах.

N.G.Kharlanova, Yu.M.Lomov, E.A.Bardakhchian

INFLUENCE OF MYELOPID ON ULTRASTRUCTURAL
MYOCARDIAL CHANGES IN RATS INDUCED BY ENDOTOXIN

Ultrastructural changes in the myocardial atria and ventricles have been studied in experiments on rats in the intermediate period of the endotoxin shock, on the stage of late endotoxemia and its correction with myelopid. It was established that 5 hours after endotoxin injection contractile disturbances and intracellular myocytolysis take place and growth of secretory activity is observed in atrial cardiomyocytes. Simultaneously vascular permeability increases. Only the endocrine heart function is restored 3 days later, while dystrophic changes and glycogen depletion are maintained. The myelopid administration beginning from the intermediate period of the endotoxin shock and then once during 3 days, removes most of ultrastructural damages or attenuates their expression.

Research Antiplague Institute of Rostov-on-the Don,
State Committee of Sanitary-Epidemic Inspection
of Russian Federation

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Барашков Г.Н. Кардиотропное действие миелопептидов // Кровообращение. — 1987. — 20, № 4. — С. 6—9.
- Бардахчян Э.А., Пальчикова Е.И. Ультраструктурные доказательства прямого действия эндотоксина на сердце // Кор эт ваза. — 1987. — 29, № 1. — С. 64—69.
- Бардахчян Э.А., Харланова Н.Г. Влияние миелопида на ультраструктуру и сухую массу клеток легких крыс, получавших эндотоксин // Журн. эксперим. и клин. медицины — 1990. — 30, № 5. — С. 477—483.
- Бардахчян Э.А., Харланова Н.Г. Роль клеточных и гуморальных медиаторных систем в патогенезе шокового легкого, вызванного эндотоксином // Анестезия и реаниматология. — 1990. — № 5. — С. 51—54.
- Квачина Л.И., Коцюруба В.Н., Мойбенко А.А., Грабовский Л.А. Нарушения кардио- и гемодинамики при эндотоксиновом шоке // Физиол. журн. — 1989. — 35, № 3. — С. 43—49.
- Петров Р.В., Михайлова А.А., Захарова Л.А. Регуляторные медиаторы костного мозга — миелопептиды // Вестн. АМН СССР. — 1985. — № 8. — С. 58—62.
- Харланова Н.Г., Бардахчян Э.А. Ультраструктурные особенности изменений капилляров и предсердных кардиомиоцитов при введении эндотоксина // Цитология и генетика. — 1992. — 26, № 2. — С. 17—20.
- Casale T.B., Ballas Z.K., Kaliner M.A., Keahey T.M. The effects of intravenous endotoxin injection on various host-effector molecules // J. Allergy Clin. Immunol. — 1990. — 85, № 1. — P. 45—51.
- Gurll N.J. Endorphins in endotoxin shock: Handbook of endotoxin. — Vol. 2. — Pathophysiology of endotoxin by / L.B.Hinshaw. Elsevier Science Publishers B.V. — Amsterdam, New York, Oxford, 1985. — P. 299—337.

следовательные лиъек-
значительными конт-
зме гранул гликогена в

тина складывается
ась коррекция уже
сле введения ЛПС.
етрируется уме-
к эндотелиальных
и отсутствует мик-
ров животных, ко-
дистые агрегации
яются также при-
пилляры, особенно
лопидом не реги-

аются, однако вы-
ым вводили физи-
омиоцитах норма-
гранул. Спустя 3
восстанавливают-
зших только эндо-
ма выглядит яче-
го после обработки

на микроциркуля-
фектом препарата
ондные рецепторы
может осуществ-
лагодаря положи-
сердечный выброс
нормализует кро-
шения системных

10. Hackshaw K.V., Parker G.A., Roberts J.W. Naloxone in septic shock // Crit. Care Med. — 1990. — 18, № 1. — P. 47—51.
11. Hinds C.J. Endogenous opioid peptides in shock // Septic shock. Eur. view. — Berlin, 1987. — P. 268—275.
12. Knuppel R.A., Rao P.S., Cavanagh D. Septic shock in obstetrics // Clin. Obstet. Gynecol. — 1984. — 27, № 1. — P. 3—10.
13. Page E., Pollicino P.J. Ultrastructural changes in the ischemic zone bordering experimental infarcts in rat left ventricles // Amer. J. Pathol. — 1977. — 87, № 1. — P. 81—104.
14. Tariq A., Ageel A.M., Parmar N.S. Decrease by naloxone of some electrocardiographic and biochemical changes following endotoxin induced shock in rats // Toxicology. — 1986. — 24, № 2. — P. 101—103.

Ростов-на-Дону науч. исслед. противочумный ин-т
Госкомитета санэпидемнадзора Российской Федерации

Материал поступил
в редакцию 18.01.94

УДК 577.125.33+161.2

А.В.Параніч, А.В.Ком

Антиокислюва- вилучених з ін-

На гомогенатах
давали антиокис-
термического авт-
цое. Показано, ч-
она выше, чем в
потере этих сво-
специфики орган-
пидных антиокис-
ти в 10 раз боль-

Вступ

Нині є кілька п-
але вони, на жал-
лювальний (АО) -
ми на різних
клітинному, ткан-
ляшії, природно,
системах АО акти-
не значення цих
викликаних різни-
має неспецифічні
рекисного окисле-
ються хімічним с-

Метою нашого
гомеостазу у тка-
нів і внеску ліп-

Методика

Досліди проведені
міс. Тварин декап-
тивну кожного орга-
пературою 37 °С
половину органу
та розморожуван-
фері (рН 7,4), як
термічного автос-
своєму складі ети-
15 % олеату, 15
Цей препарат з р-
ного складу, при
всіх типів реакці-
є у тканинах. Ін-
давали 0,2 мл лі-