

Е. Е. БЕЛЕНЬКИЙ, С. П. АЛЕКСЕЕВА, Т. А. ТУНИЦКАЯ

ВЛИЯНИЕ ПУРИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ (АДЕНИНА, 8-МЕРКАПТОАДЕНИНА И ИНОЗИНА) НА ПРОЦЕСС РЕПАРАЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Инфаркт миокарда коронарного генеза — сложное заболевание, вопросы терапии которого еще окончательно не решены. Актуальность проблемы ускорения процессов регенерации при инфаркте миокарда очевидна [1, 3, 8, 11].

Имеющиеся данные позволяют предположить, что пуриновые производные окажут положительное влияние на процесс репаративной регенерации поврежденного миокарда.

В настоящей работе исследовано влияние аденина сернокислого, мерадина (8-меркаптоаденина) и инозина на динамику репаративных процессов и функциональную активность сердца кроликов с экспериментальным инфарктом миокарда.

Методика. Инфаркт миокарда вызывали перевязкой передней нисходящей ветви левой коронарной артерии на уровне нижнего края ушка левого предсердия под гексеналово-эфирным наркозом. Было поставлено IV серии опытов на 60 кроликах. I группу составили 30 контрольных животных с инфарктом миокарда; II, III и IV группы — животные с инфарктом миокарда (по 10 кроликов в группе), получавшие со 2-го дня опыта соответственно аденин сульфат (25 мг/кг), мерадин (1 мг/кг), инозин (25 мг/кг) внутрь ежедневно, в течение 6 дней после операции. У всех животных регистрировали ЭКГ в трех стандартных (I, II, III) и четырех грудных отведениях (V_1 , V_2 , V_4 , V_6) на 2-й день после операции и в день забоя. Животные I группы были забиты на 7-й (20 кроликов) и 14-й (10 кроликов) дни опыта, II, III, IV — на 7-й день.

Для проведения гистологического анализа сердца животных фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина, заливали в парафин и после приготовления срезов окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону.

О влиянии изучавшихся препаратов на течение экспериментального инфаркта миокарда судили по физиологическим данным (динамика изменения электрокардиограммы), данным гистоморфологического исследования миокарда. Сравнивали инфаркты одинаковой локализации и размера. При этом оценка эффективности препаратов проводилась на основании сопоставления у животных разных групп: а) величины сохранившейся зоны некроза и темпа замещения некротизированной мышечной ткани соединительнотканным рубцом; б) степени зрелости соединительной ткани в зоне некроза; в) наличия кровоизлияний в очаге инфаркта; г) активности новообразования и развития сосудов в зоне инфаркта.

Результаты исследования. Анализ ЭКГ всех животных свидетельствует о том, что к исходу первых суток после перевязки коронарной артерии начинает формироваться инфаркт миокарда, распознаваемый по типичным ЭКГ-признакам.

Следует выделить 2 типа изменений ЭКГ, динамика которых наиболее наглядно выражена в грудных отведениях. I тип изменений ЭКГ характеризуется уплощением зубцов Р и Т, уменьшением амплитуды зубцов R и S от V_1 до V_6 , смещением сегмента ST от изолинии.

II тип изменений ЭКГ характеризуется сглаженным или резко уплощенным зубцом Р, значительным уменьшением амплитуды зубца $R_{V_1-V_6}$, а в некоторых случаях — его исчезновением и появлением соответственно комплексов Qr (при малом r) и QS (при отсутствии R), развитием куполообразного сегмента ST (иногда сливающегося с зубцом Т в монофазную волну) и измененным зубцом Т (сглажен, двуфазный — Т + —; Т — +); иногда появлением глубокого зубца Q.

Морфологические признаки экспериментального инфаркта миокарда на стадии формирования инфаркта не изучались.

Из 20 контрольных кроликов, находившихся под опытом в течение 7 дней, I тип ЭКГ изменений отмечен у 14. У 6 из них к концу исследования наблюдалась положительная динамика ЭКГ, но полного восстановления ЭКГ не происходило; у остальных кроликов к этому сроку электрокардиографические признаки инфаркта миокарда были четко выражены.

Из 6 контрольных животных со II типом ЭКГ сдвигов лишь у одного кролика было установлено улучшение ЭКГ.

Из 10 контрольных кроликов, находившихся под наблюдением 14 дней, электрокардиографические сдвиги I типа отмечены у 4 животных, II типа — у 6. Частичное восстановление ЭКГ было выявлено у 3 животных с I типом изменений ЭКГ и у 1 со II типом изменений ЭКГ.

Следовательно, у большинства животных I группы как к 7-му (у 13 из 20), так и к 14-му дню опыта (у 6 из 10) сохранялись ЭКГ признаки инфаркта миокарда, у меньшей части из них наблюдалась положительная динамика ЭКГ, наиболее отчетливо выраженная к 14-му дню опыта. Однако полного восстановления структур ЭКГ к данному сроку не отмечалось.

У всех животных контрольной группы, забитых на 7—14-й дни опыта, гистоморфологически был выявлен инфаркт миокарда. У кроликов с I типом ЭКГ изменений наблюдались необширные субэпикардальные или интрамуральные инфаркты сердечной мышцы, у животных со II типом изменений ЭКГ были выявлены обширные инфаркты, захватывающие 2/3 передней стенки левого желудочка, или трансмуральные.

Морфологическое изучение миокарда контрольных животных, забитых на 7-й день эксперимента, показало, что зона инфаркта у них заполнена незрелой соединительной тканью и содержала большое количество клеточных элементов—фибробластов. При локальных поражениях миокарда волокна сердечной мышцы, лежащие субэпикардially, были разрыхлены и чередовались с отдельными участками соединительнотканых разрастаний, представленных молодыми клеточными элементами и тонкими извитыми волокнами. Имелось небольшое количество кровоизлияний и тонкостенных сосудов. На фоне образующейся рыхлой соединительной ткани иногда встречались остатки некритизированных мышечных волокон (рис. 1а).

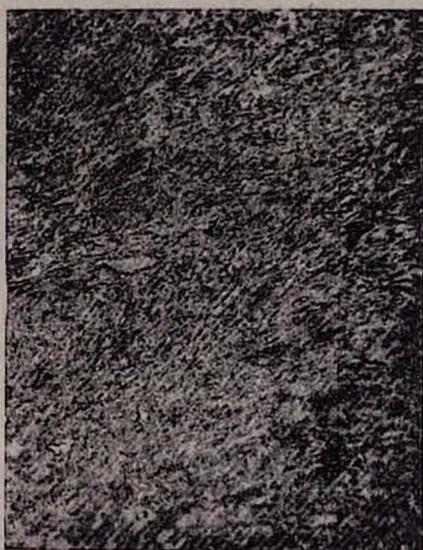
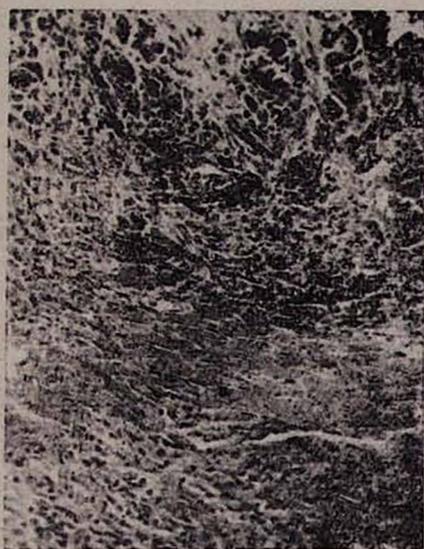


Рис. 1. а) Участок некроза, окруженный рыхлой соединительной тканью, в миокарде контрольного кролика на 7-й день опыта;

б) образование плотного рубца в зоне инфаркта миокарда кролика, получавшего инозин в течение 6 дней после операции на 7-й день опыта.

При наличии обширных инфарктов область поражения была резко отграничена от неповрежденного миокарда. Соединительная ткань — рыхлая, во всех случаях отчетливо определялись значительные участки некроза миокарда, окруженные грануляционной тканью; коллагеновые волокна обнаруживались в виде неплотной сеточки. Ближе к очагам некроза волокна принимали однотипную ориентацию, в этих участках соединительнотканые клетки были представлены фибробластами. В остальных участках преобладали фибробласты, гистиоциты, изредка — нейтрофилы. Отмечалось умеренное количество кровоизлияний и тонкостенных сосудов.

На 14-й день опыта у кроликов контрольной группы грануляционная ткань в области дефекта замещалась более плотной рубцо-

вой тканью, состоящей из большого числа веретенообразных фиброцитов и расположенных между ними более утолщенных коллагеновых волокон. При небольших по площади поражениях миокарда у контрольных животных с 7-го по 14-й дни опыта отмечалось постепенное нарастание репаративных процессов с образованием большего числа коллагеновых волокон, чем к 7-му дню опыта. При обширных инфарктах обнаруживалась плотная соединительная ткань в субэпикардальных участках и более рыхлая — в центральной части инфаркта и ближе к эндокарду. В ряде случаев сохранялись небольшие участки некротизированного миокарда, окруженные соединительнотканью элементами. В периферических отделах зоны репаративных изменений наблюдалось некоторое увеличение числа кровоизлияний и количества молодых сосудов, обнаруживались фиброциты.

Таким образом, у всех животных I группы, забитых на 7-й день эксперимента, были выявлены морфологические признаки организации инфаркта миокарда, репаративные процессы протекали с формированием молодой рыхлой соединительной ткани, богатой клеточными элементами. Явления коллагенизации были выражены слабо.

В период с 7-го по 14-й дни опыта, независимо от величины зоны инфаркта, активность процессов репарации у контрольных животных нарастала.

Изучение ЭКГ животных II, III и IV групп, получавших инозин, аденин и мералин, показало, что на 7-й день опыта под влиянием пуриновых производных в большинстве случаев наблюдалась положительная динамика ЭКГ признаков экспериментального инфаркта миокарда, регистрируемых спустя сутки после операции. При ЭКГ реакции I типа было отмечено увеличение амплитуды уплощенных зубцов P и T и увеличение амплитуды зубцов R и S от V_1 до V_6 , в 50% — до исходной величины; интервал ST опускался (или поднимался) до изолинии.

Наиболее четко действие изучаемых препаратов проявлялось в тех опытах, где отмечалась ЭКГ реакция II типа с грубыми нарушениями структуры ЭКГ после перевязки коронарной артерии. У этих животных к 7-му дню исследования наблюдалось или появление сглаженных после операции, или восстановление ранее уплощенных зубцов P, R, амплитуда зубца R от V_1 до V_6 нарастала, восстанавливался комплекс QRS, зубец T отделялся от сегмента ST и был положительным, иногда двуфазным ($T + -$; $T - +$), интервал ST при этом приближался к изолинии; зубец Q у леченных животных к концу опыта был менее выражен, чем у контрольных с аналогичными сдвигами ЭКГ к этому же сроку. При сравнении динамики ЭКГ кроликов I и II — IV групп необходимо отметить, что пуриновые производные способствуют более активному и более раннему восстановлению электрокардиографических признаков экспериментального инфаркта миокарда, чем у контрольных животных. Это может свидетельствовать об активации процесса регенерации в зоне инфаркта

у леченных животных. Активация репаративных процессов у них подтверждалась и данными морфологического исследования миокарда. У всех животных этих групп к 7-му дню опыта гистологически определены инфаркты миокарда в начальной стадии организации. Под влиянием инозина, аденина и мерадина к этому сроку отмечалось четкое ускорение рассасывания некрозов, что проявлялось в большей степени замещением последних соединительной тканью. Соединительная ткань отличалась большей зрелостью, чем у животных контрольной группы, явления коллагенизации были хорошо выражены, наблюдалось ускорение дифференциации клеточных элементов, уменьшение числа кровоизлияний и увеличение количества тонкостенных сосудов (рис. 16).

При сравнении активности влияния пуриновых производных на процесс репарации при экспериментальном инфаркте миокарда следует заметить, что действие их в основном однотипно: во всех группах, получавших препараты в течение 6 дней, процесс организации некроза начинался значительно раньше и протекал более активно, чем в контрольных опытах. Но можно отметить и некоторые различия.

Таким образом, пуриновые производные — инозин, аденин и мерадин в дозах 25 мг/кг, 25 мг/кг и 1 мг/кг соответственно стимулируют процесс репаративной регенерации в миокарде при экспериментальном инфаркте у кроликов, ускоряя резорбцию некроза и формирование рубца.

Под их влиянием наблюдается положительная динамика электрокардиографических признаков инфаркта миокарда.

Некоторые из них, вероятно, могут найти применение в клинической медицине.

ВНИИ физкультуры

Поступило 13/VIII 1970 г.

Ե. Ե. ԲԵԼԵՆԿԻ, Ս. Պ. ԱԼԵՔԵԵՎԱ, Գ. Ա. ՏՈՒՆԻՏԿԱՅԱ

ՊՈՒՐԻՆԱՅԻՆ ԵՎ ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԱՅԻՆ (ԱԴԵՆԻՆԻ 8-ՄԵՐԿԱՊՏՈԱԴԵՆԻՆԻ ԵՎ ԻՆՈՉԻՆԻ) ԱԶԻՅՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՄԱՆ ՊՐՈՑԵՍՆԵՐԻ ՎՐԱ ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԿԱՆ ԻՆՖԱՐԿՏԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ու մ

Էքսպերիմենտալ պայմաններում ապացուցված է պուրինային ածանցյալների հատկաթյունը արագացնելու ուղարատիվ վերականգնման պրոցեսները նեկրոզի զոտում նեկրոզի ներծծումը և շարակցական հյուսվածքի հասունացումը:

E. E. BELENKY, S. P. ALEXEEVA, G. A. TUNITSKAYA

THE EFFECT OF PURINE AND PYRIMIDONE DERIVATIVES
(ADENINE, 8-MERKAPTOADENINE AND INOSINE) ON THE
REPARATION PROCESS IN EXPERIMENTAL INFARKTIONS

S u m m a r y

Experiments have brought to light the ability of purine derivatives to accelerate the processes of reparative regeneration in the region of necrosis, the absorption of necrosis and the maturity of the connective tissue.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бакуленко М. С. Кардиология, 1964, 5, 4, 49.
2. Бельский Е. Е. Пат. физиол. и экспер. терапия, 1966, 6, 62—64.
3. Ганелина И. Е. Клинич. медицина, 1965, 11, 112—119.
4. Цурикова З. И., Гладков Б. А. Симпозиум по регенерации миокарда. Ереван, 1970, 79—82.
5. Киреев П. М., Мещерякова А. В. Мат. IV республиканского съезда терапевтов БССР, Минск, 1969, 191—193.
6. Князева Г. Д., Мязрикова А. А., Мироненко А. И. Фармак. и токсикология, 1970, 2, 182—187.
7. Лазарев Н. В. VII Всесоюзный съезд физиологов, биохимиков, фармакологов. М., 1947, 679—681.
8. Лазарев Н. В., Акимов А. А., Исмаилов Ш. У. Мат. конф. по проблеме регенерации. Горький, 1967, 346.
9. Прусс Г. И., Божко А. П., Новицкий Н. С. В кн.: „Современные проблемы физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы“, М., 1967, 224—233.
10. Тумановский М. Н., Лаврова Т. Ф., Новиков Ю. Г., Гарманш В. Я. Кардиология, 1961, 10, 11—18.
11. Струков А. И., Лушников Е. Ф., Горнак К. А. Гистохимия инфаркта миокарда. М., 1967, 91—100.
12. Figel Y. „Arz. te. — Forsch.“, 1961, 15, 7, 310—317.