

УДК 616.124.2—039+616.233—009.1

О. М. АВАКЯН, Л. А. СТРИНСКАЯ

ВЛИЯНИЕ ОДИФАЛИНА И ДИФРИЛА НА ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА У КРЫС

На белых крысах изучалась динамика восстановительных процессов в миокарде в постинфарктном периоде под влиянием дифрила и одифалина. На основании гистоморфологических и гистохимических характеристик различных этапов восстановительных процессов показано, что одифалин по сравнению с дифрилом более благоприятно влияет на скорость и исход этих процессов.

В силу пониженной способности кардиомиоцитов к регенерации поиски стимулирующих агентов при некрозах миокарда направлены на ускорение процесса рубцевания [2, 7, 11, 16]. Такими стимуляторами регенерации в миокарде являются различные биологически активные вещества [5, 6, 8], в том числе некоторые адренергические средства. Изменяя условия функциональной активности нервной системы, они усиливают [12] либо снижают [3] различные показатели обменных процессов. Дифрил, в частности, значительно улучшает кислородный баланс миокарда [15], а одифалин—оксиганалог дифрила, отличается от последнего по стимулирующему действию на образование фосфатных макроэргов в миокарде [1]. Как дифрил, так и одифалин, воздействуя на обменные процессы и кровоток в сердце [4], возможно, оказывают влияние на восстановительные процессы в поврежденном миокарде. Это и является предметом наших исследований.

Материал и методика

Опыты проводили на крысах-самцах породы Вистар массой 150—200 г. Инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка и частично межжелудочковой перегородки сердца вызывали лигированием нисходящей ветви левой венечной артерии сердца по методу Selye [18].

Лечение животных препаратами начинали со дня операции. Все животные были распределены на группы (табл. 1).

Препараты растворяли в 0,5% водном растворе карбоксиметилцеллюлозы и ежедневно вводили *per os* один раз в день. Животных забивали одномоментной декапитацией через 3, 7, 10, 15 и 20 дней. В каждом сроке использовали не менее шести животных. Для изучения результатов лечения части животных вводили препарат в течение 20 дней и забивали на 40-й день после операции.

Кусочки миокарда на передней стенке левого желудочка (зоны повреждения) фиксировались в смеси Карнуа. Парафиновые срезы толщиной 7—8 мкм окрашивались гематоксилин-эозином, пикрофуксином по ван Гизону, толуидиновым синим, азур-эозином.

Таблица 1

Группы	Количество животных	Препарат	Доза
I (контроль)	50	5 % р-р карбоксиметилцеллюлозы	0,5 мл/100 г
II (контроль)	47		
III	50	дифрил	3 мг/кг
IV	52	дифрил	10 мг/кг
V	52	одифалин	3 мг/кг
VI	46	одифалин	10 мг/кг

Содержание катехоламинов в адренергических нервных окончаниях ушка правого предсердия (неповрежденная зона) определялось на криостатных срезах толщиной 40 мкм на 3, 10, 20 и 40-й день после операции. Реакцию на катехоламины проводили по методу Axellsson [13] с помощью глиоксалевой кислоты. По интенсивности флуоресценции биогенных аминов судили об относительном количестве катехоламинов в варикозных расширениях адренергических нервных волокон. Измерения проводили с помощью фотометрической приставки ФМЭЛ-1 к люминесцентному микроскопу МЛ-2 малым зондом с площади в 1,1 мкм² (обх 90).

Результаты измерений статистически обработаны и внесены в табл. 2.

Таблица 2

Интенсивность флуоресценции катехоламинов в адренергических нервных волокнах правого предсердия у оперированных и интактных животных в относительных единицах яркости

Срок после операции в днях	Без лечения	Карбоксиметилцеллюлоза	Одифалин	Дифрил	Одифалин	Дифрил
			3 мг/кг		10 мг/кг	
Интактные животные	12±2,40 (12)					
3	1,02±0,61 (10)	1,21±1,86 (10)	1,40±0,62 (10)	1,83±0,65 (10)	1,26±0,61 (10)	0,80±0,73 (10)
10	9,00±0,13 (7)	9,17±3,44 (8)	6,35±0,60 (8)	4,64±2,27 (8)	3,61±3,00 (8)	1,64±0,25 (6)
20	9,46±2,67 (6)	9,10±3,00 (6)	5,27±2,01 (9)	3,68±0,49 (8)	3,44±1,65 (7)	2,00±1,67 (6)
40	11,44±2,85 (6)	12,01±1,64 (6)	11,22±4,07 (7)	10,20±3,01 (7)	12,04±2,10 (7)*	4,85±2,04 (8)*

* Разница между действием одифалина и дифрила достоверная (P<0,02). В скобках указано количество животных.

На 3-и сутки после операции во всех группах животных макроскопически определялась зона поражения в бассейне нисходящей ветви левой венечной артерии сердца, которая на поперечных разрезах сердца выглядела неправильным треугольником. В обеих контрольных группах инфарктный очаг имел желтовато-серый цвет, а в опытных приобретал красноватый оттенок.

Микроскопическое исследование инфарктного очага на 3-и сутки выявило в обеих контрольных группах некроз, распад мышечных волокон, ядерный детрит (рис. 1 а). Здесь же отмечалось обилие сегментоядерных лейкоцитов, пронизывающих строми миокарда. В группах животных, получивших дифрил и одифалин в малых дозах (III и V), в отличие от контрольных групп, на 3-и сутки в зоне поражения можно было видеть значительное количество гистиоцитов, полибластов и единичные эпителиоидные клетки на фоне некротизированных кардиомиоцитов и круглоклеточной инфильтрации.

В группах животных, получивших большие дозы препаратов, уже на 3-и сутки послеоперационного периода наблюдалось различие между животными, леченными дифрилом, и животным, леченным одифалином. Это различие проявлялось в степени зрелости соединительной ткани, развившейся в очаге инфаркта. Если в группах животных, получивших дифрил, преобладали круглоклеточные элементы (рис. 1 б), то в группах животных, получивших одифалин, на месте поврежденных мышечных волокон развивалась грануляционная ткань, богатая эпителиоидными клетками и другими элементами фибробластического ряда (рис. 1 в).

В периферической от инфаркта зоне во всех группах оперированных животных наблюдались дистрофические изменения мышечных волокон и оживление клеточных элементов стромы.

На 7-е сутки в миокарде обеих контрольных групп формировалась грануляционная ткань с обилием лимфоидных клеток (рис. 1 г). Местами встречались фрагменты некротизированных и распадающихся миокардиальных волокон. У животных, леченных дифрилом в дозе 3 мг/кг, на месте очага поражения развивалась грануляционная ткань, богатая круглыми клетками соединительной ткани и нежными коллагеновыми волокнами (рис. 1 д). В группах животных, леченных одифалином в той же дозе, на 7-е сутки мы наблюдали рубец на месте очага поражения, содержащий фибробласты (рис. 1 е). При лечении большими дозами препаратов, кроме описанных изменений, наблюдалось также обилие сосудов в зоне рубцевания, особенно резко расширенных у животных, получивших дифрил. На 10-е сутки в контрольных группах рубцевание инфарктного очага было выражено слабо. Здесь наблюдались положительная γ -метахромазия и наличие сегментоядерных лейкоцитов. При лечении дифрилом в дозе 3 мг/кг в зоне рубцевания отмечалось обилие эпителиоидных клеток, коллагеновых волокон и фиброцитов, в то время как в группе животных, леченных одифалином в той же дозе, преобладала зрелая соединительная ткань. У животных, получив-

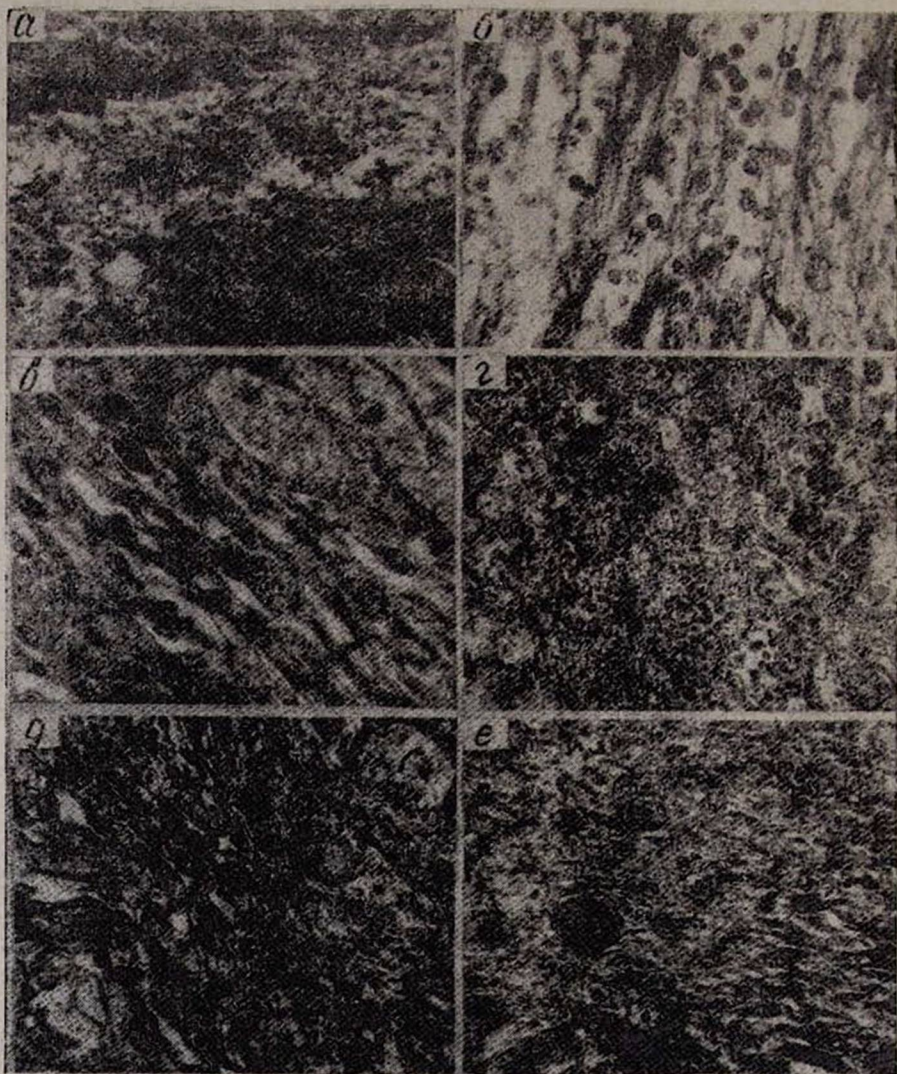


Рис. 1. а. Миокард левого желудочка крысы на 3-й день после операции. Некроз мышечных волокон с их распадом. б. То же у крысы, леченной дифрилом в дозе 10 мг/кг. Разрастание грануляционной ткани с преобладанием полибластов. в. Грануляционная ткань на месте некротизированного миокарда на 3-й день после операции у крысы, леченной одифалином в дозе 10 мг/кг. Преобладают эпителиоидные клетки и фибробласты. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 12,5×40. г. Грануляционная ткань на месте некротизированного миокарда левого желудочка крысы на 7-й день после операции. д. То же у крысы, леченной дифрилом в дозе 3 мг/кг. В рыхлой соединительной ткани преобладают круглоклеточные элементы. е. Миокард левого желудочка на 7-й день после операции у крысы, леченной одифалином в дозе 3 мг/кг. В сформировавшемся рубце преобладают фибробласты. Окраска по ван Гизону. Ув. 7×40.

ших дифрил в дозе 10 мг/кг, в зоне некроза обнаруживалась молодая соединительная ткань, а животные, получившие одифалин в той же дозе, имели уже зрелую соединительную ткань.

К 15-ым суткам и преимущественно на 20-е сутки в контрольных группах в области рубца имелось отложение известковых масс, а к 40-ым суткам—метапластическое образование хрящевой ткани. Между тем в группах животных, получивших лечение, мы не наблюдали кальциноза рубца и метаплазии его в хрящ. У животных, получивших дифрил в дозе 10 мг/кг, к 40-ым суткам после операции в миокарде отмечали резко расширенные сосуды с застойными явлениями.

Содержание катехоламинов в адренергических нервных волокнах правого предсердия на 3-и сутки инфаркта миокарда во всех группах было резко снижено по сравнению с интактными животными (табл. 2). На 10-е сутки послеоперационного периода происходит повышение содержания катехоламинов, значительно выраженное в контрольных группах, умеренное в группах с малыми дозами препаратов и незначительное в группах с большими дозами. К 20-ым суткам как в контрольных, так и в опытных группах животных содержание катехоламинов практически не меняется по сравнению с предыдущим сроком. После прекращения лечения (к 40-му дню после операции) содержание катехоламинов в нервных окончаниях сердца во всех группах повышается, приближаясь к исходному, а в группе животных, леченных дифрилом в дозе 10 мг/кг, оно остается значительно сниженным по сравнению с интактными животными.

Таким образом, лечение крыс одифалином и дифрилом ускоряет восстановительный процесс в миокарде при инфаркте. При этом меньшие дозы препаратов оказывают больший эффект. Животные, получившие одифалин, уже к 7-ым суткам имеют на месте инфаркта миокарда рубцовую ткань. В группе животных, леченных дифрилом, созревание соединительной ткани, развивающееся на месте инфаркта миокарда, сравнительно задерживается. Это, возможно, связано с большей токсичностью дифрила [4].

Вызывая различный опустошающий эффект на содержание катехоламинов [4, 10], одифалин и дифрил оказывают неодинаковое влияние на метаболические процессы в сердце. Поскольку лечение дифрилом в больших дозах приводит к снижению содержания катехоламинов в адренергических нервных волокнах сердца, не восстанавливаемых до исходного уровня даже после прекращения лечения, можно предположить, что при экспериментальном инфаркте миокарда динамика регенерационного процесса у животных, получивших дифрил, была угнетена, по сравнению с животными, лечеными одифалином.

Дифрил, по литературным данным, блокирует трансмембранный переход ионов кальция и является его антагонистом [14, 15], что, по-видимому, предотвращает кальциноз рубцовой ткани. Таким же свойствами, возможно, обладает и одифалин.

**ՕԴԻՖԱԼԻՆԻ ԵՎ ԴԻՖՐԻԼԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՈՂԱԿԱՆ
ՊՐՈՑԵՍՆԵՐԻ ՎՐԱ ԱՌՆՏՆԵՐԻ ՄՈՏ ՍՐՏԱՄԱՆԻ ԻՆՖԱՐԿՏԻ ԺԱՄԱՆԱԿ**

Սպիտակ առնետների վրա հետազոտվել է արտամկանի վերականգնողական պրոցեսների դինամիկան հետինֆարկտային շրջանում դիֆրիլի և օդիֆալինի ազդեցությամբ:

Վերականգնողական տարբեր պրոցեսների հիստոմորֆոլոգիական և հիստոքիմիական բնույթը ցույց է տալիս, որ օդիֆալինը դիֆրիլի համեմատությամբ ավելի բարձր է ազդում արտամկանի այդ պրոցեսների արագության և ելքի վրա, որը արտահայտում է նեկրոտիկ օջախում սպիի ավելի շուտ գոյանալը:

H. M. AVAKIAN, L. A. STRINSKAYA

**INFLUENCE OF ODIPHALIN AND DIPHYRYL UPON THE
REGENERATIVE PROCESSES IN THE MYOCARDIAL
INFARCTION OF RATS**

The dynamic of the regenerative process after induction of experimental myocardial infarction and treatment with odiphalin and diphyryl has been investigated in rats. The study of the histomorphological features of the various stages of the regenerative process has shown, that in comparison with diphyryl, odiphalin has a more beneficial effect upon the rate and the outcome of the regenerative process in the myocardium. This is explained by the fact that odiphalin is milder than diphyryl in its action on the catecholamine reserves of the myocardium.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авакян О. М., Калтрикян А. А., Степанян Н. О. Ж. эксперим. и клин. мед. АН Армянской ССР, 1979, XIX, 4, стр. 9.
2. Аничков Н. Н. О восстановительных изменениях миокарда. Дисс. СПб., 1912.
3. Гусева Н. П. Фармацевт. ж., 1978, 5, стр. 67.
4. Калтрикян А. А. Автореферат канд. дисс. Ереван, 1979.
5. Колосова А. А. Докт. дисс. Ростов-на-Дону, 1973.
6. Мхитарян К. В. Автореферат канд. дисс. Ереван, 1973.
7. Полежаев Л. В. ДАН СССР, 1959, 126, стр. 221.
8. Полежаев Л. В., Ахабадзе Л. В., Музлаева Н. А. и др. Стимуляция регенерации мышцы сердца. М., 1965.
9. Полежаев Л. В. В кн.: Симпозиум по регенерации миокарда. Ереван, 1970, стр. 5.
10. Стрижская Л. А., Леонтьева Г. Р., Авакян О. М., Говырин В. А. Бюлл. эксперим. биологии и мед., 1980, IXXXX, 12, стр. 698.
11. Тарاپино Т. В. Бюлл. ряз. отд. об-ва анат., гистол. и эмбриол. 1958, 4, стр. 20.
12. Хомуло Г. В. В кн.: Регуляторные механизмы регенерации. М., 1973, стр. 29.
13. Axellson S., Björklund A., Falck B. et al. Acta physiol. skand., 1973, 87, 57.
14. Fleckenstein A. Adv. cardiol., 1974, 12, 183.
15. Höflsch E. Med. Welt, 1977, 28, 3, 1747.
16. Oppel W. Virchows Arch., 1901, 164, 406.
17. Ring P. A. J. Pathol. a. Bacteriol., 1950, 62, 21,
18. Selye H., Bajus Z., Grassio, Mendell P. Angiology, 1960, 11, 396.