

**КОРЕКЦІЯ СТРУКТУРНИХ ЗМІН МІОКАРДА ЩУРІВ ПРИ
ТРИВАЛОМУ СПОЖИВАННІ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ
ПРЕПАРАТОМ "ТІОТРИАЗОЛІН"**

О.С. Погорелова

Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

У роботі проаналізовано можливість корекції змін міокарда, спричинених споживанням надмірної кількості солей важких металів, препаратом "Тіотриазолін". Використання цього коректора привело до зниження ушкоджуючої дії мікроелементозів на міокард у тварин молодого та зрілого віку. У щурів старечого віку «Тіотриазолін» не викликає істотного покращання морфології серцевого м'яза.

ВСТУП

Результати більшості популяційних досліджень свідчать про те, що серцево-судинні захворювання залишаються основною проблемою у діяльності медичних та соціальних установ у країнах з розвинутою промисловістю у зв'язку з високою захворюваністю, інвалідизацією та смертністю при даній патології (Коваленко В.Н., 2004) [2]. Найбільш тривожним є факт наявної тенденції в збільшенні серцево-судинних захворювань як по Україні в цілому, так і практично в усіх її регіонах [3]. Не можна виключати роль несприятливої екологічної обстановки як одного з факторів, що сприяють цьому, в умовах урбанізації.

У нашій роботі при вивченні особливостей будови міокарда тварин в умовах споживання різних комбінацій солей важких металів найбільш токсичну дію виявила комбінація марганцю, міді та свинцю. Виражені зміни були визначені у всіх вікових групах, що спонукає до пошуку препарату коректора, який дозволить зменшити ушкоджуючий вплив екзополютантів.

За коректор у нашій роботі використовувався препарат «Тіотриазолін», який в кардіологічній практиці використовується як препарат метаболічної дії. Наукове обґрунтування метаболічна терапія отримала у 80-ті роки ХХ століття після видання монографії Ф.З.Меерсона, в якій була сформульована теорія стресорних та ішемічних ушкоджень міокарда (Меерсон Ф.З., 1984; Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю., 1993) [4]. Препарат «Тіотриазолін» має антиоксидантні, імуномодулюючі, антиішемічні, протизапальні, гепатопротекторні властивості та здатний стимулювати регенерацію клітин. Серед механізмів дії препарату слід виділити активацію антирадикальних ферментів СОД та каталази, антипероксидного ферменту глутатіонпероксидази. Тіотриазолін гальмує утворення початкових та кінцевих продуктів реакцій ПОЛ в патологічно змінених тканинах, при цьому захищає структурно-функціональну цілісність мембран клітин [1, 7].

ПОСТАВЛЕННЯ ЗАВДАННЯ

Мета роботи - в умовах експерименту з'ясувати кардіопротекторні властивості препарату «Тіотриазолін» за умов вживання солей важких металів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В експерименті було задіяно 72 щури-самців молодого, зрілого та старечого віку, яких було поділено на 2 серії.

Перша серія – 18 інтактних тварин 3 вікових груп для проведення коректного порівняльного аналізу.

Друга серія (54 щури) – це тварини молодого, зрілого та старечого віку (по 18 тварин), яким до питної води додавали солі важких металів, що характерні для екології Середино-Будського району - марганцю ($MnCl_2$) - 5,0 мг/л, свинцю ($Pb(NO_3)_2$) - 3 мг/л та міді ($CuSO_4$) – 20,0 мг/л. Піддослідні щури були розбиті на три групи відповідно до термінів вживання екзополютантів – 1, 2 та 3 місяці. Паралельно тваринам вводився "Тіотриазолін" дозою 3мг/кг [7].

Після закінчення експерименту тварин забивали під ефірним наркозом та вилучали серця. При проведенні кардіометрії враховувалися такі морфометричні показники: чиста маса серця (ЧМС) - маса серцевого м'яза без клапанів, великих судин, субепікардіальної жирової клітковини, абсолютна маса лівого (МЛШ) та правого (МПШ) шлуночків з пропорційною їхній масі частиною міжшлуночкової перетинки, індекс Фултона (ІФ) - відношення маси лівого шлуночка з міжшлуночковою перетинкою до маси правого шлуночка, шлуночковий індекс (ШІ) - відношення МПШ до МЛШ, серцевий індекс (СІ) - відношення ЧМС до маси тіла, маса обох передсердь (МП), відсотковий вміст ЛШ (%ЛШ), відсотковий вміст ПШ (%ПШ). За допомогою непрямої планіметрії вираховувалася площа ендокардіальної поверхні лівого шлуночка (ПСЛШ), площа ендокардіальної поверхні правого шлуночка (ПСПШ), розраховувався планіметричний індекс (ПІ) - ПСЛШ/ПСПШ.

У подальшому серця фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, після відповідної "проводки" заливали в парафін. Готували гістологічні зрізи товщиною 10-15 мкм та забарвлювали їх гематоксилін-еозином, за Вейгертом, за Ван-Гізеном, залізним гематоксиліном Гейденгайна. За допомогою програми "Відео тест" зображення зберігали на жорсткому диску з подальшою гістоморфометрією препаратів. За допомогою гістостеріометрії визначали діаметр кардіоміоцитів шлуночків (ДКМЛШ та ДКМПШ), діаметр ядер кардіоміоцитів лівого та правого шлуночків (ДЯКМЛШ та ДЯКМПШ), відносний об'єм кардіоміоцитів лівого та правого шлуночків (ВОКМЛШ та ВОКМПШ), відносний об'єм судин в шлуночках (ВОСЛШ та ВОСПШ), відносний об'єм сполучної тканини в лівому та правому шлуночках (ВОСТЛШ та ВОСТПШ), стромально-кардіоміоцитарне відношення в шлуночках (СТКМВЛШ, СТКМВПШ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За умов застосування як коректор препарату «Тіотриазолін» у щурів молодого віку, які вживали солі міді, марганцю та свинцю, поява патологічних змін міокарда відмічається тільки через 2 місяці затравки екзополютантами. Причому збільшення терміну вживання солей важких металів до 3 місяців не приводить до значних змін досліджуваних параметрів.

Так, ЧМС піддослідних тварин через 3 місяці затравки зменшується на 9,61%, маси лівого та правого шлуночків менші за показники контролю відповідно на 11,32% та 7,54%. Протягом всього терміну спостереження незмінними залишаються ІФ та ШІ, що свідчить про рівномірну атрофію серця, натомість СІ зменшується на 8,64% через 2 місяці та на 9,98% через 3 місяці затравки екзополютантами.

Вивчення гістологічних препаратів тварин даної серії показало зменшення пошкоджуючої дії солей міді, марганцю та свинцю на міокард піддослідних щурів при застосуванні препарату «Тіотриазолін». Незважаючи на дистрофічні зміни, що виявлені в міокарді через 2 та 3 місяці спостереження, їхній ступінь значно менший, ніж без застосування коректора. Гістологічно: в одному полі зору спостерігалися атрофовані КМЦ та КМЦ нормальних розмірів, причому кількість останніх була значно більшою. На фоні клітин з нормальними ядрами можна спостерігати КМЦ з атрофічними, округлими та пікнотичними

ядрами. Цитоплазма клітин місцями нерівномірно забарвлена, нечітко виражена поперечна посмугованість (здебільшого у тварин з тримісячною затравкою). Судинні розлади характеризувалися стромальним та периваскулярним набряками, повнокров'ям судин МЦР та деяким звуженням просвіту судин середнього та дрібного калібрів (рис. 1). При забарвленні за Ван-Гізоном спостерігається розростання в судинній стінці сполучної тканини.

Зміни гістоморфометричних показників стосуються в основному препаратів міокарда тварин, які отримували солі важких металів протягом 3 місяців. Так, ДКМЦЛШ зменшується на 8,24%, ПШ – на 6,34%. Пропорційно зменшується діаметр ядер КМЦ – різниця з контролем становить відповідно 7,03% та 6,98%. На 7,71% та 6,65% зростає відносний об'єм сполучної тканини у стінці лівого та правого шлуночків. Але це не приводить до змін стромально-кардіоміоцитарного відношення обох шлуночків. Незважаючи на достовірні зміни показників морфометрії, їх ступінь значно менший, ніж у тварин, які не отримували коректора.

У тварин зрілого віку, які перебували в умовах мікроелементозу Середино-Будського району та отримували препарат «Тіотриазолін», через 1 місяць спостереження масометричні та планіметричні показники недостовірно відрізняються від контролю. Через 2 місяці спостерігається розвиток гіпертрофії міокарда без дилатаційних змін. Відсутність динаміки досліджуваних показників через 3 місяці свідчить про стадію стійкої гіпертрофії і виражений коригувальний вплив «Тіотриазоліну» на фоні вживання комбінації солей міді, марганцю та свинцю.

Так, через 3 місяці відмічається зростання ЧМС на 7,03%, МЛШ – на 7,99% та МПШ – на 7,64%, МП недостовірно відрізняється від контролю. Значно зростає СІ – на 10,21%, що свідчить про зростання маси серця без збільшення маси тварин. ПСЛШ та ПСПШ, а також ПІ залишається без змін, що свідчить про компенсаторну гіпертрофію міокарда.

При світлооптичному вивченні гістологічних препаратів шлуночків серця зрілих тварин, що отримували солі міді, марганцю та свинцю на фоні приймання препарату "Тіотриазоліну", не відбувається виражених патологічних змін протягом перших двох місяців спостереження. Через 3 місяці затравки відмічалася нерівномірне збільшення розмірів КМЦ: в одному і тому самому полі зору виявлялися названі клітини різних розмірів: гіпертрофовані та нормальних розмірів. Ядра кардіоміоцитів були збільшеними, на деяких препаратах відмічалися патологічно змінені ядра. Спостерігалася нерівномірне забарвлення цитоплазми серцевих м'язових клітин, місцями - зникнення поперечної посмугованості через 3 місяці спостереження. У всіх відділах серця через 3 місяці спостерігалися помірні судинні розлади, які характеризувалися стромальним та периваскулярним набряком, повнокров'ям судин. Відмічалася розростання сполучної тканини навколо судин середнього та дрібного калібрів (рис. 2).

Морфометрія гістологічних препаратів характеризує достовірні зміни показників, що досліджувалися тільки через 3 місяці після вживання солей міді, марганцю та свинцю. На 7,39% та 6,82% збільшується відносний об'єм сполучної тканини між кардіоміоцитами та навколо судин. ДКМЦ ЛШ збільшується на 8,59%, ПШ – на 7,58%. Різниця з контролем ДЯКМ через 3 місяці становить відповідно в ЛШ – 6,41%, в ПШ – 7,20%. Приріст сполучної речовини не є критичним, тому СТКМВ в обох шлуночках недостовірно відрізняється від показників контролю в усі терміни спостереження.

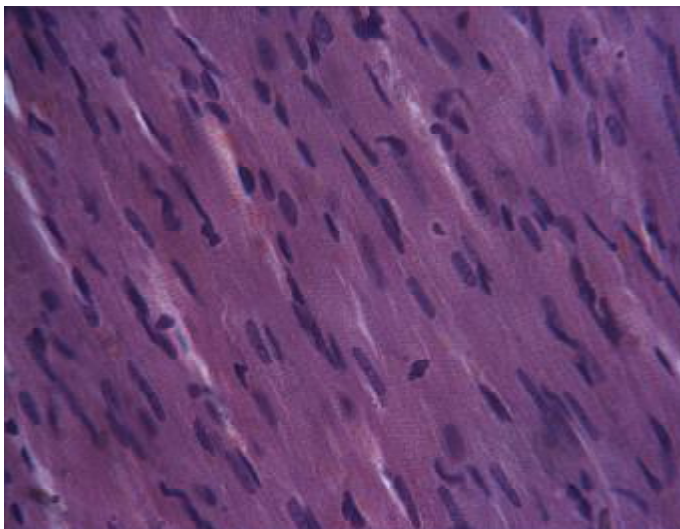


Рисунок 1 - Міокард лівого шлуночка щура молодого віку в умовах вживання солей марганцю, міді та свинцю протягом 3 місяців на фоні застосування "Тіотриазоліну".
Забарвлення гематоксилін-еозином.
Zoom X 600

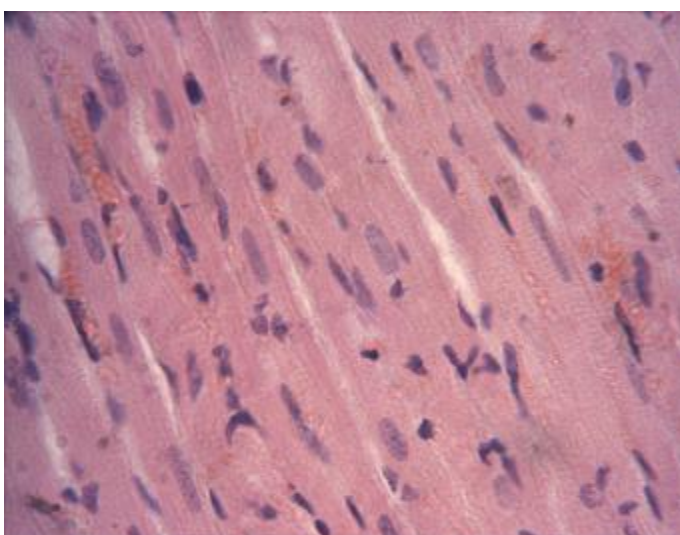


Рисунок 2 - Міокард лівого шлуночка щура зрілого віку в умовах вживання солей марганцю, міді та свинцю протягом 3 місяців на фоні застосування "Тіотриазоліну".
Забарвлення гематоксилін-еозином.
Zoom X 600

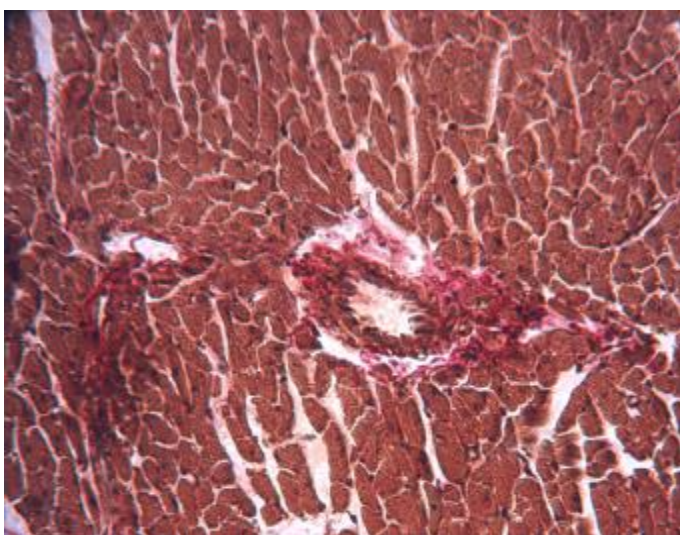


Рисунок 3 - Міокард лівого шлуночка щура старечого віку в умовах вживання солей марганцю, міді та свинцю протягом 3 місяців на фоні застосування "Тіотриазоліну".
Забарвлення за Ван-Гізеном.
Zoom X 400

На відміну від тварин молодого та зрілого віку у щурів старечого віку використання препарату «Тіотриазоліну» не приводить до вираженої корекції впливу екзотоксикантів. Патологічні зміни у вигляді дистрофії міокарда та дилатації порожнин добре виражені вже через 1 місяць вживання солей важких металів та набувають загрозливого характеру через 3 місяці спостереження.

Так, через 3 місяці вживання солей міді, марганцю та свинцю відбувається зменшення ЧМС в середньому на 18,55%, МЛШ – на 19,28%, МПШ – на 16,93%, МП – на 8,01%. СІ зменшується на 17,58%, ІФ та ШІ змінюються недостовірно через пропорційне зменшення маси ЛШ та ПШ. В даний термін спостереження відбувається значна дилатація порожнин серця: ПСЛШ збільшується на 19,63%, ПСПШ – на 14,16%.

При вивченні гістологічних препаратів шлуночків серця старих тварин групи корекції звертає на себе увагу поява патологічних змін вже через 1 місяць вживання солей важких металів Середино-Будського району. Наростання атрофічних змін приводить до розволокнення м'язових волокон, появи ділянок їхньої фрагментації. На всіх гістологічних препаратах міокарда через 3 місяці спостереження дистрофічно змінені КМЦ з нечіткими контурами, зернистою, нерівномірно забарвленою цитоплазмою. Поперечна посмугованість майже повністю зникає. Ядра цих КМЦ теж зменшені, поліморфні, деякі пікнотично змінені. Відмічаються судинні розлади, які характеризуються вираженими явищами стромального та периваскулярного набряків. Стінки артерій інфільтровані, потовщені, набряклі, просвіт звужений, навколо судин спостерігається розростання сполучної тканини (рис. 3).

Морфометрія гістопрепаратів свідчить про значні атрофічні зміни в міокарді обох шлуночків навіть на фоні приймання препарату «Тіотриазолін». В міокарді обох шлуночків значно зростає відносний об'єм сполучної тканини, який досягає 12,59% (ЛШ) та 13,02% (ПШ) через 3 місяці спостереження. Про атрофію кардіоміоцитів свідчить стрімке зменшення їх діаметра до 13,48% – в ЛШ та 11,51% – в ПШ. Разом з тим різко зменшується і діаметр ядер КМЦ: – в ЛШ на 12,85%, в ПШ – на 12,09%. Значний відсоток СТ в міокарді піддослідних тварин приводить до зростання стромально-кардіоміоцитарного відношення, що перевищує контроль на 17,18% в ЛШ та 18,37 – в ПШ.

ВИСНОВКИ

Таким чином, використання препарату «Тіотриазолін» на фоні вживання солей важких металів Середино-Будського району приводить до вираженого зниження їхнього ушкоджуючого ефекту у тварин молодого та зрілого віку. «Тіотриазолін» у тварин старечого віку не має такого вираженого коригувального ефекту, як у щурів вищезазначених вікових груп, що можна пояснити зниженням компенсаторних можливостей серця з віком внаслідок незворотних морфологічних змін у ньому [5,6].

SUMMARY

In the article the ways of correction of the morphological changes in myocardium by influence of the heavy metal salts has been studied. We use "Tiotriazolini" as a corrector. This medicine reduces pathological changes in myocardium in young and adult rats but does not treat old rats.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бибик В.В., Болгов Д.М. Тіотриазолін: Фармакологія і фармакотерапія // Укр. мед. альманах. - 2000. - Т. 3, №4. - С. 226-229.

2. Волошин Н.А., Визир В.А., Волошина И.Н. Клиническое применение тиотриазолина для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы // Новости медицины и фармации. – 2007. – №14(220). – август. - С.16-17.
3. Корнацький В.М. Медико-соціальна значимість серцево-судинних захворювань в стані здоров'я населення України в сучасних умовах // Вісник наукових досліджень.– 2000.– №3. – 34-38.
4. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца.-М.:Медицина, 1984.-272с.
5. Мисула І.Р., Гнатюк М.С., Сусла О.Б. Морфометрична оцінка вікових змін серця у експериментальних тварин // Вісник наукових досліджень. - 2000. - №3. - С.83-85.
6. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л. Стереологическое ультраструктурное и цитохимическое изучение гипертрофии миокарда в процессе геронтогенеза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1996. – №7. – С.101-104.
7. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б. и соавт. Кардиопротекторы. – Киев, 2005. - 204с.

Погорелова О.С., аспірант кафедри анатомії
Медичного інституту СумДУ, м. Суми

Надійшла до редакції 5 грудня 2007 р.