



Оценка морфологических изменений в миокарде крыс линии WAG/Rij под действием дофамина

Э.И. Сайранова, И.И. Садртдинова, З.Р. Хисматуллина

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», Уфа

Контактная информация: Садртдинова Индира Илдаровна, indira-asp@yandex.ru

В настоящей работе приведены результаты морфологических изменений миокарда крыс линии WAG/Rij при однократном введении максимальных доз препарата дофамина (10 мкг/кг). Спустя сутки после введения дофамина в миокарде были обнаружены гемостаз и лимфостаз крупных и мелких сосудов. Вокруг сосудов наблюдали периваскулярно-воспалительно-клеточную инфильтрацию макрофагами, лимфоцитами, тучными клетками. Структура кардиомиоцитов и поперечная исчерченность миофибрилл была сохранена, что свидетельствовало о сохранении морфофункциональных характеристиках клеток в данной группе. Спустя месяц поперечная исчерченность кардиомиоцитов исчезала в результате разрушения миофиламентов, происходили патоморфологические изменения в виде выраженного расстройства кровообращения, ишемии миокарда и, как следствие, восковидного некроза, приводящего к гибели кардиомиоцитов и нарушению сократимости миокарда.

Ключевые слова: дофамин, крысы линии WAG/Rij, миокард.

Введение

Дофамин является одним из химических факторов внутреннего подкрепления, у человека с его участием осуществляется контроль двигательной активности, эндокринных функций, эмоций, мышления. Кроме того, дофамин участвует в развитии некоторых заболеваний – болезни Паркинсона, депрессии, патологической агрессивности и т.д. [2]. С помощью фармакологических, биохимических и молекулярных методов было обнаружено наличие разных подтипов рецепторов дофамина (D1, D2, D3, D4) в сердечной ткани человека; у крыс D1- и D2-рецепторы локализованы в сердце [11, 16, 17].

В последние десятилетия широко обсуждается роль дофамина в регуляции функций сердечно-сосудистой системы [2, 3, 6, 18]. Кроме того, в настоящее время установлена связь депрессии с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [4].

Известно, что крысы линии WAG/Rij представляют собой признанную генетическую модель абсансной эпилепсии человека [9, 13]. Показано, что развитие абсансной эпилепсии коррелирует с серьезными нарушениями в дофаминергической системе у крыс линии WAG/Rij [1].

В клинической медицине часто применяют агонисты адренорецепторов. Было установлено, что дофамин – пред-

шественник норадреналина – изменяет функции сердечно-сосудистой системы, совершенно отличные от тех, которые регулируют адреналин и норадреналин [8]. Согласно литературным данным, при введении дофамина, как и при активации дофаминергической системы на фоне стресса, не исключается токсическое влияние дофамина на миокард [5].

Целью настоящего исследования являлось изучение морфологических изменений в миокарде крыс линии WAG/Rij при однократном введении максимальных доз препарата дофамина.

Материалы и методы

Настоящее исследование выполнено на половозрелых самцах крыс (n=30) инбредной линии WAG/Rij в возрасте 6 мес. массой 200-220 г. Крысы содержались в условиях вивария биологического факультета Башкирского государственного университета, характеризующихся постоянством комнатной температуры (20-22°C) и уровнем влажности. Животные находились в стандартных пластмассовых клетках по 3-4 особи. Корм и воду животные получали *ad libitum*. При работе с крысами полностью соблюдались международные принципы Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным (2000 г.).

Животные были разделены на 2 группы: контроль (n=10) и острый эксперимент (n=20). В эксперименте дофамин («Допамин», ОАО «Биохимик», Россия, Саранск) вводили внутривентально в дозах, вызывающих стимуляцию β_1 - и α - адренорецепторов, из расчета 10 мкг/кг [5]. В остром эксперименте животных разделили на 2 группы: первой группе крыс (n=10) дофамин вводили однократно и

производили забор материала через 24 ч, второй группе крыс (n=10) препарат вводили также однократно, но забор материала производили через 1 мес. В течение всего эксперимента контрольных и опытных животных содержали без стрессовых и медикаментозных воздействий. Умерщвление животных проводилось методом декапитации в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом МЗ СССР от 12.08.1977 г. Исследуемый внутренний орган (сердце) фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, парафиновые срезы для морфологического исследования окрашивали гематоксилином и эозином. Визуализацию препаратов и анализ морфоструктурных изменений кардиомиоцитов в поле зрения проводили с помощью светооптического цифрового микроскопа Leica DMD108 (Германия) со специализированным программным обеспечением управления настройками и захвата изображения.

Результаты и их обсуждение

Результаты микроскопического исследования показали, что в контрольной группе миокард крыс имеет хорошо выраженную структуру клеток: кардиомиоциты цилиндрической или отросчатой формы и четко разделены цитолеммой, анастомозировали между собой с образованием трехмерной сети, функциональных волокон. Ядра крупные, находились в центре кардиомиоцитов. Между кардиомиоцитами располагались прослойки рыхлой соединительной ткани, капилляры, нервы. Отеки в сердечной ткани отсутствовали, водный баланс клеток и кровеносный ток сосудов нарушены не были (рис. 1).

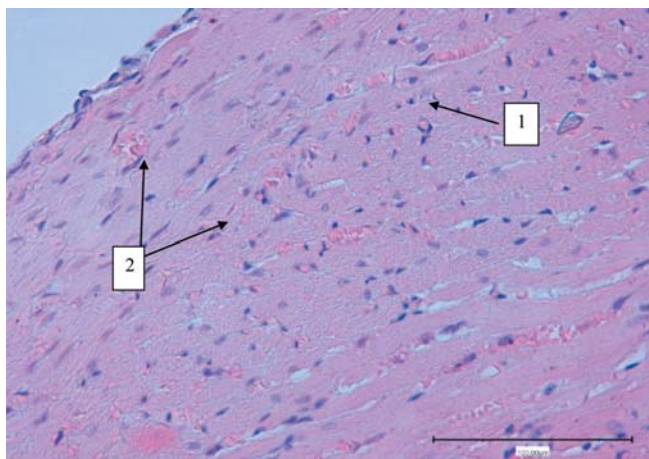


Рис. 1. Миокард крысы линии WAG/Rij контрольной группы.
1 – ядра кардиомиоцитов; 2 – кровеносные сосуды. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х200.

В остром эксперименте после однократного введения препарата через 24 ч (1-я группа) структура кардиомиоцитов и поперечная исчерченность миофибрилл была сохранена, что свидетельствовало о сохранении морфофункциональных характеристиках клеток в данной группе (рис. 2, 3). Вокруг сосудов наблюдалась периваскулярно-воспалительно-клеточная инфильтрация макрофагами, лимфоцита-

ми, тучными клетками. Были обнаружены гемостаз и лимфостаз крупных и мелких сосудов. Периваскулярно располагались клетки Аничкова – ядерный хроматин расположен в виде «гусеницы»; зубчато при продольном разрезе. При поперечном разрезе клетки напоминают форму «глаза филина». Характерной функциональной особенностью клеток Аничкова является фагоцитарная активность (рис. 3).

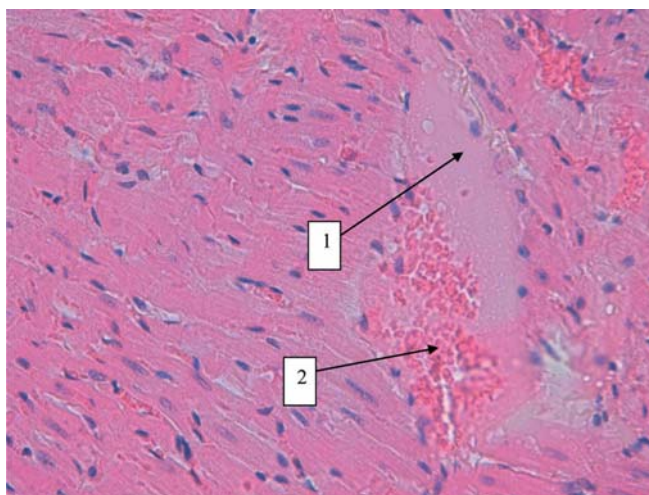


Рис. 2. Структура миокарда через 24 ч после введения дофамина.
1 – лимфостаз крупных и мелких сосудов; 2 – гемостаз сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х400.

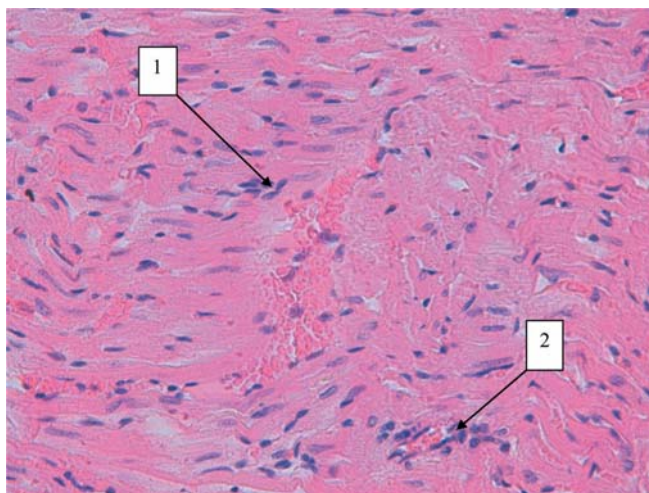


Рис. 3. Воспалительный процесс в миокарде крыс экспериментальной группы.
1 – клетки Аничкова; 2 – периваскулярная инфильтрация клетками воспалительного ряда. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х400.

Во 2-й группе острого эксперимента наблюдались признаки ценкеровского распада кардиомиоцитов вследствие лизиса и распада миофибрилл. В этих зонах исчезала поперечная исчерченность сердечных клеток в результате разрушения миофиламентов. Восковидный некроз имел мозаичный характер

(рис. 4). Клеточная плотность миокарда – высокая, в силу увеличения количества соединительнотканых клеток (фибробластов, макрофагов), воспалительных клеток (лимфоцитов) и клеток Аничкова. Между сердечными волокнами были расширены промежутки за счет накопления крупнокалиберных

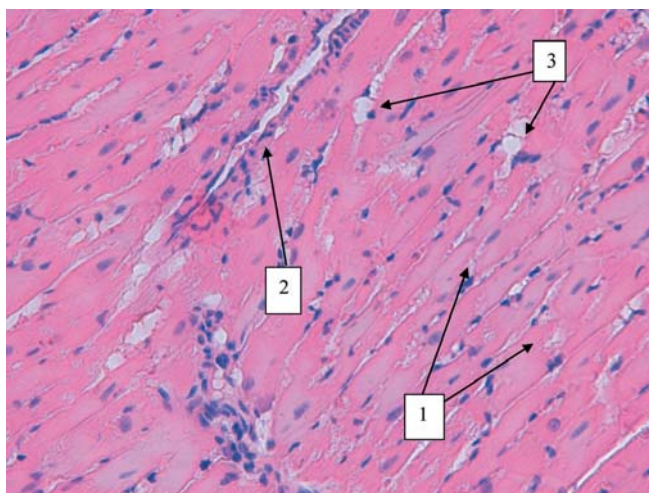


Рис. 4. Нарушения поперечной исчерченности миофибрилл миокарда крыс через 1 мес.
1 – восковидный некроз кардиомиоцитов; 2 – воспалительные клетки вокруг сосуда;
3 – вакуоли интерстициального пространства. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х400.

вакуолей. Вероятно, эти изменения произошли из-за нарушения микроциркуляции, тромбоза сосудов. В данной экспериментальной группе наблюдалось геморрагическое пропитывание тканей (инфильтрация) – кровоизлияние с сохранением структуры ткани. На препаратах четко выражены как единичные эритроциты, так и их скопления в виде сладжа эритроцитов (тромбоз) (рис. 5). Определялись массивные макрофагально-фибробластические инфильтраты с доминированием фибробластов, что указывало на начавшуюся пролиферативную стадию воспаления, которая может провоцировать кардиосклероз [7].

По некоторым данным, в малых и средних дозах (2-10 мкг/кг, т.н. «коронарной») дофамин возбуждает β_1 -адренорецепторы, что увеличивает коронарный кровоток и потребление кислорода миокардом, вызывая положительный инотропный эффект с увеличением минутного объема крови [10, 15].

При применении больших доз (10 мкг/кг), как в нашем эксперименте, преобладает стимуляция α_1 -адренорецепторов, с повышением общего периферического сосудистого сопротивления и частоты сердечных сокращений [12, 14].

Таким образом, выявленные патоморфологические изменения в виде выраженного нарушения гемодинамики, ишемии миокарда и, как следствие, восковидного некроза являются необратимыми процессами и неминуемо приводят к гибели кардиомиоцитов, что влечет за собой нарушение сократимости миокарда.

Наблюдаемые нами морфологические изменения в миокарде крыс могут свидетельствовать о потенциальной токсичности дофамина при введении в организм больших доз препарата. Поэтому пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы нуждаются в четком и тщательном контроле за состоянием организма, особенно при серьез-

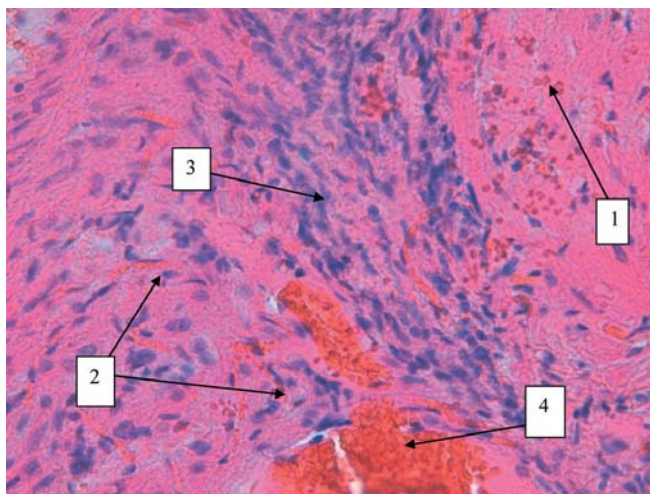


Рис. 5. Морфологическая структура миокарда через 1 мес. после введения дофамина. 1 – геморрагическое пропитывание тканей единичными эритроцитами; 2 – скопление эритроцитов; 3 – макрофагально-фибробластическая инфильтрация; 4 – кровоизлияния. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$.

ных нарушениях в дофаминергической системе. Полученные результаты требуют детального изучения для объяснения механизмов влияния дофаминергических препаратов. В дальнейшем нами планируются исследования с использованием морфометрических, гистохимических и физиологических методов, которые позволят раскрыть механизмы влияния дофамина на живой организм.

Выводы

Однократное введение дофамина спустя сутки (1-я группа острого эксперимента) вызывает наименьшие токсические повреждения, выражающиеся в местном васкулите и нарушении микроциркуляции.

После однократного введения дофамина через месяц (2-я группа острого эксперимента) вокруг сосудов наблюдается периваскулярно-воспалительно-клеточная инфильтрация макрофагами, лимфоцитами, тучными клетками. Определяются массивные макрофагально-фибробластическая инфильтраты в паренхиме миокарда, что указывает на начавшуюся пролиферативную стадию воспаления, которая может провоцировать кардиосклероз. Наличие восковидного некроза усугубляет процесс, имеющий необратимый характер.

Список литературы

1. **Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б.** Нейробиологические основы девиантного поведения при алкоголизме // Вестник Башкирского университета. 2015. № 2. Т. 20. С. 444-448.
2. **Билалова Г.А., Казанчикова Л.М., Зефирова Т.Л., Ситдилов Ф.Г.** Инотропное действие дофамина на сердце крыс в постнатальном онтогенезе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. № 8. Т. 156. С. 136-139.
3. **Билалова Г.А., Казанчикова Л.М., Ситдилов Ф.Г., Дикопольская Н.Б., Шайхелисламова М.В.** Рецепторы сердца, ответственные за инотропное влияние дофамина на миокард растущих крыс // Биомедицинская радиоэлектроника. 2015. № 4. С. 16-18.
4. **Большакова О.О.** Роль антидепрессантов в современной кардиологии // Клиническая фармакология и терапия. 2012. № 4. Т. 21. С. 19-24.
5. **Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В.** Влияние дофамина на ремоделирование левого и правого желудочков сердца в эксперименте // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. № 1. Т. 5. С. 73-76.
6. **Корсунов В.А.** Влияние дофамина и добутамина на состояние систолической, диастолической функции левого желудочка и легочный кровоток при септическом шоке у детей // Украинський журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаяєва. 2010. № 1. Т. 11. С. 58-62.
7. **Серов В.В., Пауков В.С.** Воспаление. - Рук-во для врачей. - М.: Медицина. 1995. 640 с.
8. **Раевский К.С.** Функциональная роль и фармакологическая регуляция дофаминергических систем мозга // Вестн. Рос. АМН. 1998. С. 19-24.
9. **Садрtdинова И.И., Хисматуллина З.Р.** Стероидная регуляция нейронной возбудимости в переднем кортикальном ядре миндалевидного комплекса мозга у крыс линии WAG/Rij // Биомедицина. 2014. № 2. С. 64-72.
10. **Burton Ch.J., Tomson Ch.R.V.** Can the use of low-dose dopamine for treatment of acute renal failure be justified? // Postgrad. Med. J. 1999. Vol. 75. P. 269-274.
11. **Cavallotti C., Nuti F., Bruzzone P., Mancone M.** Age-related changes in dopamine D2 receptors in rat heart and coronary vessels // Clin. exp. pharmacol. physiol. 2002. Vol. 29. P. 412-418.
12. **Chugh G., Pokkunuri I., Asghar M.** Renal dopamine and angiotensin II receptor signaling in age-related hypertension // Am J. Physiol. Renal. Physiol. 2013. Vol. 304. N. 1. F. 1-7.
13. **Coenen A.M., van Luijtelaa E.L.** Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats // Neurosci Lett. 1986. No. 70(3). P. 393-7.

14. *Harris R.C., Zhang M.* Dopamine, the Kidney, and Hypertension // *Curr Hypertens Rep.* 2012. Vol. 14. N. 2. P. 138-143.
15. *O'Leary M.J., Bihari D.J.* There are no magic bullets - just high quality intensive care // *British Med. J.* 2001. Vol. 322. P. 1437-1439.
16. *Ozono R., O'Connell D.P., Vaughan C., Botkin S.J., Walk S.F., Felder R.A., Carey R.M.* // *Hypertension.* 1996. 27(3 Pt 2). P. 693-703.
17. *Ricci A., Bronzetti E., Felici L., Greco S., Amenta F.* // *J. Neuroimmunol.* 1998. 1;92(1-2). P. 191-5.
18. *Wei C., Gao J., Li M., Li H., Wang Y., Li H., Xu C.* Dopamine D2 receptors contribute to cardioprotection of ischemic post-conditioning via activating autophagy in isolated rat hearts // *Int. J. Cardiol.* 2016. T. 203. P. 837-839.

The assessment of the morphological changes in a myocardium of WAG/Rij rats under the influence of dopamine

E.I. Sayranova, I.I. Sadrtdinova, Z.R. Khismatullina

Our research shows the results of morphological changes of the myocardium in WAG/Rij rats after they were administered the maximum dose of dopamine in a single injection (in dose 10 mcg/kg). One day after the injection hemostasis and lymphostasis were found in both large and small blood vessels. Inflammatory infiltrations of macrophages, lymphocytes and mast cells were observed to gather around the blood vessels. The unchanged cardiomyocytes structure and cross striation of the myofibrils testified to the cells maintaining their morphofunctional characteristics. In a month, as a result of the destruction of the myofilaments the cardiomyocytes cross striation disappeared. Moreover, strongly pronounced pathomorphological changes in the blood flow was observed, the main consequences thereof being ischemia of the myocardium and, consequently, the wax-like necrosis of the myofibrils leading to the death of cardiomyocytes and to a contractility disorder of the myocardium.

Key words: dopamine, WAG/Rij rats, myocardium.