

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ ТОРАСЕМИДА НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ В УСЛОВИЯХ РАЗВИВШЕГОСЯ ПОСТИНФАРКТНОГО КАРДИОСКЛЕРОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

С. А. Афанасьев, А. Е. Невдах, Ю. В. Роговская, А. Н. Репин¹

В данном исследовании изучали возможный антифибротический эффект торасемида при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН). В экспериментах на крысах 12-месячного возраста с развившимся постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) оценивали антифибротический эффект курсового применения торасемида в дозе 0,13 мг/кг. При сравнительном исследовании было показано, что использование торасемида не повлияло на состояние соединительной ткани сердечной мышцы как интактных крыс, так и крыс с ПИКС. Высказано предположение, что проявление антифибротического эффекта торасемида может зависеть от нозологической формы ХСН.

Ключевые слова: торасемид; постинфарктный кардиосклероз

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время существуют достаточно подробные клинические рекомендации по медикаментозному сопровождению пациентов, у которых в результате постинфарктного кардиосклероза и ремоделирования сердца развивается сердечная недостаточность, включающие использование ингибиторов АПФ, β -адреноблокаторов, сердечных гликозидов, антагонистов рецепторов ангиотензина II и диуретиков [3]. Особое место в стандартах лечения занимают петлевые диуретики и в частности такой препарат как торасемид [2]. В 2007 г. были опубликованы результаты исследования А. Gonzalez и соавт., согласно которым, прием торасемида в течение 8 месяцев влияет на формирование фиброзной ткани в сердечной мышце пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [9]. Известно, что ХСН, в том числе развившаяся в результате постинфарктного ремоделирования [4], характеризуется избыточным формированием соединительной ткани [10]. Очевидно, что наличие у торасемида антифибротического эффекта открывает новые горизонты в отношении применения этого препарата и лечения ХСН.

Цель работы — оценить морфометрическое состояние сердечной мышцы после курсового приема торасемида на фоне развившегося постинфарктного кардиосклероза в эксперименте.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на белых крысах линии Вистар средней массой 300 – 350 г. Животных содержали в условиях вивария со свободным доступом к корму и

воде. Были смоделированы условия, приводящие к усилению синтеза соединительной ткани у животных. Учитывая, что с возрастом происходит усиление образования фиброзной ткани [8], в исследование были включены крысы в возрасте не менее 1 года. Кроме этого, часть животных была включена в исследование через 60 сут после экспериментального инфаркта миокарда, вызванного перевязкой коронарной артерии, благодаря чему на момент исследования у них имелся сформировавшийся постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) и максимальная активность синтеза соединительной ткани [1, 12]. Инфаркт миокарда моделировали путем наложения лигатуры на левую нисходящую коронарную артерию, подробное описание методики дано в наших ранее опубликованных работах [1].

Было сформировано четыре группы животных, в каждой по 5 крыс. В I и II группы были включены животные с ПИКС, а III и IV группы составляли интактные животные. При этом животные II и IV групп получали торасемид (диувер, “Pliva”, Хорватия) в течение 30 сут один раз в день в дозе 0,13 мг/кг путем внутрижелудочного введения 0,1 % водного раствора торасемида через зонд. Получаемая животными доза торасемида соответствовала таковой, применяемой при лечении ХСН [5]. Животным I и II групп, по аналогичной схеме, вводили эквивалентный объем физиологического раствора. Через 30 сут после начала приема препарата крыс, применяя рауш наркоз, выводили из эксперимента, сердца животных фиксировали в нейтральном формалине. Используя стандартные методики, образцы миокарда проводили через спирты и заливали в парафиновые блоки. Готовили полутонкие срезы с окраской гематоксилином и эозином. Проводили гистологическое исследование рубца, перинфарктной зоны и сохранный миокарда. Антифибротическое

¹ ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а.

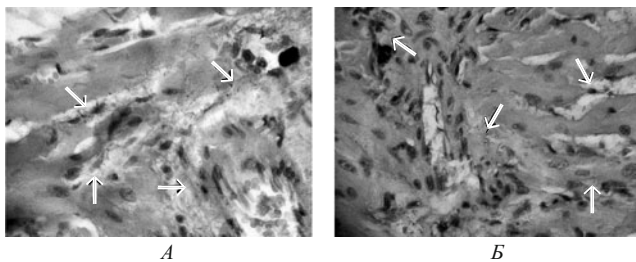


Рис. 1. Гистологические препараты миокарда крыс отражающие выраженность перивазального и перимускулярного фиброза в различных группах животных с постинфарктным кардиосклерозом.

А — группа крыс с постинфарктным кардиосклерозом, не получавших торасемид; Б — группа крыс с постинфарктным кардиосклерозом, получавших торасемид; стрелками обозначены участки фиброзной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

действие торасемида оценивали по выраженности перивазального фиброза и склероза стромы. Так же изучали состояние мышечных волокон, кардиомиоцитов, микроциркуляторного русла и инфильтрации тканей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке влияния торасемида на миокард крыс основной интерес представляет сравнение состояния соединительной ткани в группах крыс с ПИКС (I и II группы). В обеих группах имело место выраженное развитие фиброзной ткани. У всех животных этих групп в зоне, прилежащей к рубцу, между кардиомиоцитами присутствовали толстые и тонкие прослойки соединительной ткани. В некоторых участках соединительной ткани наблюдалась умеренная отечность и неравномерное кровенаполнение капилляров и венул. Большее значение представляет состояние соединительной ткани в зонах сохранного миокарда, как функционально более важной зоны. В этих зонах был выявлен умеренно выраженный перимускулярный и периваскулярный фиброз. Степень выраженности развития соединительной ткани в прилежащей к рубцу области и в зоне интактного миокарда в группах животных с ПИКС не имела значимых отличий (рис. 1).

По аналогии было проведено сравнение степени выраженности фиброза в группах интактных животных (III и IV группы) для оценки влияния торасемида на возрастзависимое состояние соединительной ткани в миокарде. Мы обнаружили, что в группах интактных животных и получавших, и не получавших препарат было характерно умеренно выраженное разрастание соединительной ткани вокруг сосудов и тонкопетлистый склероз стромы. Степень выраженности перивазального и перимускулярного фиброза в обеих группах так же не имеет значимых отличий.

Согласно полученным данным, применение торасемида у интактных 12-месячных животных, а так же у животных с развившимся ПИКС не привело к морфологически выраженному изменению состояния соединительной ткани в сердечной мышце. Этот результат

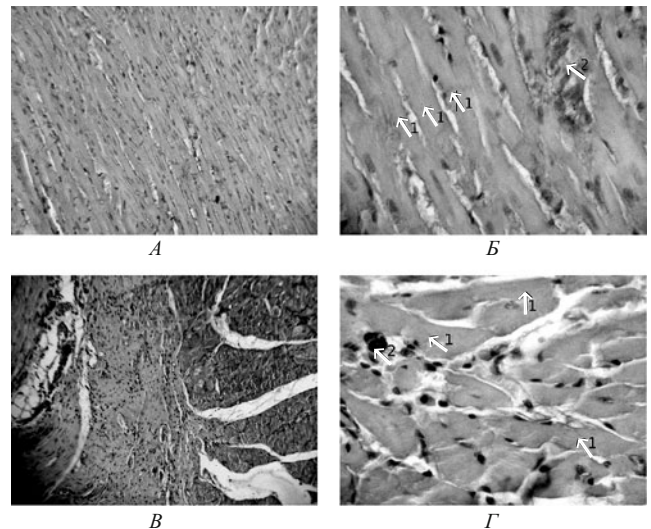


Рис. 2. Гистологические препараты миокарда крыс, получавших и не получавших курс торасемида.

А — группа интактных крыс, не получавших торасемид, $\times 100$; Б — группа интактных крыс, получавших торасемид, $\times 400$; В — группа крыс с постинфарктным кардиосклерозом, не получавших торасемид, $\times 100$; Г — группа крыс с постинфарктным кардиосклерозом, получавших торасемид, $\times 400$; 1 — лизис кардиомиоцитов; 2 — мелкоочаговые гистиоцитарные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

не совпадает с данными, опубликованными в работе А. Gonzalez и соавт. (2007) [9]. Причиной этому могли служить различия в сроках наблюдения. Так, в работе А. Gonzalez и соавт. (2007) описывался результат, полученный после 8 месяцев приема препарата. Можно предположить, что в нашем случае, за 30 сут применения, торасемид не успел проявить своего действия. Однако и во II и в IV группах животных, которые получали препарат, мы выявили миоцитоллиз. На рис. 2, видно, что миоцитоллиз часто сопровождается небольшой гистиоцитарной реакцией. У животных, не получавших торасемид, подобных изменений не обнаружено. Развитие миоцитоллиза может быть следствием изменения под влиянием торасемида ионного баланса (потеря натрия и в меньшей степени других электролитов). Это предположение вполне согласуется с диуретическим действием торасемида [6]. С другой стороны, в группе животных с ПИКС и получавших торасемид мы выявили меньшую выраженности гипертрофии миокарда (рис. 3). Этот результат так же может быть связан с диуретическим эффектом торасемида. Вероятно, снижение пред- и постнагрузки на сердце животных благоприятно сказалось на состоянии миокарда и предотвратило формирование его выраженной гипертрофия. Выявленные различия между группами животных получавших и не получавших препарат, свидетельствуют о том, что в нашем случае действие торасемида на сердечную мышцу как минимум состоялось. Нам представляется, что основной причиной, обусловившей расхождение результатов нашего исследования и работы А. Gonzalez и соавт., могли

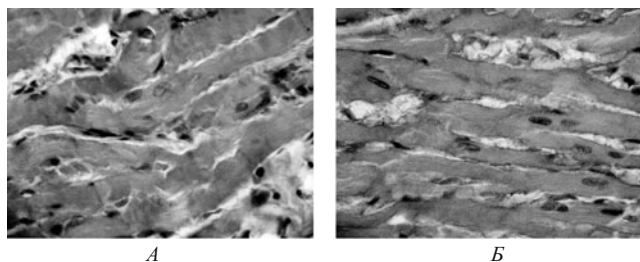


Рис. 3. Гистологические препараты миокарда крыс, отражающие выраженность гипертрофии кардиомиоцитов у животных с постинфарктным кардиосклерозом.

А — выраженная гипертрофия у крыс, не получавших торасемид; Б — умеренная гипертрофия у животных после курсового приема торасемида. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

быть отличия в этиологии ХСН. Так, мы использовали модель, когда сердечная недостаточность развивается в результате ПИКС, а в исследовании, А. Gonzalez и соавт. (2007) участвовали пациенты, из которых только у 20 % была ИБС, и то без инфаркта миокарда в анамнезе, а у остальных 80 % — гипертоническая болезнь. Вероятно, антифибротический эффект торасемида связан с ингибированием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [11], которая играет важную роль в патогенезе развития ХСН при гипертонической болезни [7]. Можно предположить, что для антифибротического действия торасемида имеют значение нозологические формы ХСН и определенные факторы патогенеза, а так же тип коллагена формирующий соединительную ткань.

ВЫВОДЫ

1. Внутривенное введение торасемида в дозе 0,13 мг/кг 1 раз в сутки на протяжении 340 суток, в ус-

ловиях хронического эксперимента как у интактных 12 месячных крыс, так и у животных с развившимся постинфарктным кардиосклерозом оказывает влияние на морфологию миокарда. Однако прием препарата не приводит к выраженным изменениям количества фиброзной ткани.

2. Антифибротическое действие торасемида может быть специфично для нозологических форм хронической сердечной недостаточности не ишемической этиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. А. Афанасьев, Д. С. Кондратьева, В. А. Перчаткин и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 2, 14 – 17 (2010).
2. В. М. Горбунов, Р. Г. Органов, *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, № 5, 70 – 74 (2006).
3. В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов и др., *Журн. сердечная недостаточность*, 11(1), 3 – 62 (2010).
4. Е. Н. Павлюкова, Е. В. Трубина, Р. С. Карпов, *Сиб. мед. журн. (Томск)*, 27(3), 133 – 136 (2012).
5. С. Н. Терещенко, Н. А. Джаиани, Н. А. Гнидкина, *Системные гипертензии*, № 1, 21 – 25 (2010).
6. M. J. Barbanoj, M. R. Ballester, R. M. Antonijoan, et al., *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 36, 469 – 477 (2009).
7. C. G. Brilla, *Cardiovascular Research*, 47, 1 – 3 (2000).
8. T. A. Hacker, S. H. McKiernan, P. S. Douglas, et al., *American Journal of Physiology — Heart*, 290(1), 304 – 311 (2006).
9. В. Lopez, A. Gonzalez, J. Beaumont, et al., *The Journal of the American College of Cardiology*, 50(9), 859 – 867 (2007).
10. S. J. Pocock, D. Wang, M. A. Pfeffer, et al., *Eu. Heart J.*, 27(1), 65 – 75 (2006).
11. T. Tsutamoto, H. Sakai, A. Wada, et al., *The Journal of the American College of Cardiology*, 44, 2252 – 2253 (2004).
12. F. Yang, Y. Liu, X. Yang, et al., *Experimental Physiology*, 87(5), 547 – 555 (2002).

Поступила 19.02.13

INFLUENCE OF THE LONG-TERM ADMINISTRATION OF TORASEMIDE ON MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF CARDIAC MUSCLE UNDER CONDITIONS OF DEVELOPED EXPERIMENTAL POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS

S. A. Afanas'ev, A. E. Nevdakh, Yu. V. Rogovskaya, and A. N. Repin

Institute of Cardiology, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Kievskaya ul. 111a, Tomsk, 634012; Russia

The possible antifibrotic effect of torasemide used for the treatment of model chronic heart failure (CHF) has been studied in rats aged 12 months with developed postinfarction cardiosclerosis (PICS). The antifibrotic effect was evaluated of the course of torasemide administration in a daily dose of 0.13 mg/kg. A comparative analysis showed that torasemide did not affect the state of connective tissues in cardiac muscles of both intact rats and those with PICS. It was concluded that manifestations of the antifibrotic effect of torasemide can be related to the nosological form of CHF.

Keywords: torasemide, postinfarction cardiosclerosis