



ИЗМЕНЕНИЯ ЭКГ И СТРУКТУРЫ МИОКАРДА НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА АЛКОГОЛЯ И ПРИМЕНЕНИИ МИЛДРОНАТА У КРЫС В УСЛОВИЯХ НИЗКОГОРЬЯ

Улумбекова С.А., Захаров Г.А., Козьмина Ю.В.,
Петров В.М., Горохова Г.И.

Кыргызско-Российский Славянский университет,
Кыргызская Государственная Медицинская Академия им. И.К. Ахунбаева,
Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме: Длительная принудительная алкоголизация вызывает повышение алкоголя в крови, нарушение процессов сократимости, возбудимости и проводимости, дистрофические и атрофические изменения в сердечной мышце. Милдронат снижал уровень алкоголя, оказал положительное влияние на ЭКГ, не влияя на морфологическую структуру сердца.

Ключевые слова: алкогольная кардиомиопатия, ЭКГ, низкогорье, принудительная алкоголизация, морфология, миокард, милдронат.

КЕЛЕМИШТИН ЭКГСЫ ЖАНА МИОКАРДЫНЫН ТУЗУЛУШУНУН КӨП УБАКЫТ АРАЛЫГЫНДА АЛКОГОЛДУК ИЧИМДИК ЖАНА МИЛДРОНАТЫ КОЛДОНУУ ЖАНДОСУНДА ЖАНЫС ТООЛУУ АЙМАК ШАРТЫНДА ӨЗГӨРҮЛҮШҮ

Улумбекова С.А., Захаров Г.А., Козьмина Ю.В.,
Петров В.М., Горохова Г.И.

Кыргыз-Россия Славян университетинин,
И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик Медицина Академиясы,
Бишкек, Кыргыз Республикасы

Резюме: Көп убакыт аралыгында мажбурлан алкоголизациялоо кандагы алкогольүн которулушуну алып келет, жүрөк булчуңдарынын кыскаруу процессинин, бузулушунун жана откорумдуулунун бузулушунан, дистрофиялык жана атрофиялык өзгөрүлгөндө алып келет. Милдронат жүрөктүн морфологиялык түзүлүшүнө таасир этпеп алкогольдүн деңгээлин төмөндөтүп, ЭКГга оң таасирин берет.

Негизги сөздөр: алкогольдук кардиомиопатиясы, ЭКГ, жаныс тоолуу аймак шарты, мажбурлан алкоголизациялоо, морфология, миокард, милдронат.

EKG CHANGES AND STRUCTURE OF INFARCTION ON THE BACKGROUND OF LONG-TERM USE OF ALCOHOL CONSUMPTION AND MILDRONATE RATS IN A LOW

Ulumbekova S.A., Zakharov G.A., Kozmina Y.V., Petrov V.M., Gorokhov G.I.

Kyrgyzko-Russian Slavic University,
Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev,
Bishkek, Kyrgyz Republic

Summary: Prolonged forced alcoholization causes an increase in blood alcohol concentration, disturbance of contractility, excitability and conduction, dystrophic and atrophic changes in heart muscle. Mildronate reduced the level of alcohol, had a positive impact on the ECG, without affecting the morphological structure of the heart.

Keywords: Alcoholic cardiomyopathy, ECG, low mountains, forced alcoholization, morphology, myocardium, mildronate.

Почти все больные хроническим является причиной внезапной смерти. Наиболее алкоголизмом страдают той или иной формой часто встречается алкогольная артериальная сердечной патологии, которая зачастую гипертензия и алкогольная кардиомиопатия.



...х нарушается метаболизм в ткани сердца, отмечаются выраженные изменения на ЭКГ [1].

Алкогольная кардиомиопатия обычно встречается у людей среднего возраста, зачастую истощенных, с большим сроком употребления алкоголя. Механизм поражения миокарда еще недостаточно изучен. Доказано, что алкоголь ведет к накоплению в кардиомиоцитах жирных кислот, а ацетальдегид, возникающий при метаболизме алкоголя, является фактором прямого токсического влияния на протеиновый синтез [2].

Почти у каждого четвертого больного хроническим алкоголизмом наблюдаются нарушения функции возбудимости. Мерцательная аритмия встречается у 20% больных алкогольной кардиомиопатией и сочетается с сердечной недостаточностью [3].

Длительное употребление алкоголя вызывает жировую инфильтрацию миокарда, дегенеративные изменения в стенках коронарных артерий и нейронах, расположенных в сердце. При микроскопическом исследовании у страдающих хроническим алкоголизмом наблюдаются исчезновение поперечной исчерченности миофибрилл, пикноз ядер, интерстициальный отек, вакуольная и жировая дистрофия, иногда единичные или множественные очаги некроза, мелкие участки фиброза [4]. При гистохимическом исследовании отмечается скопление нейтральных липидов в мышечных волокнах; содержание дегидрогеназ и оксидаз уменьшено. Электронная микроскопия выявляет дегенеративные изменения митохондрий мышечных волокон [5].

Лечение и реабилитация больных алкоголизмом является сложной медико-социальной проблемой. Поэтому поиск эффективных фармакологических веществ, способных устранить последствия алкогольной интоксикации, является одной из актуальных проблем.

Из современных препаратов с широким спектром действия наше внимание привлек милдронат. Механизм его действия определяется многообразием фармакологических эффектов: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического

перенапряжения, активация тканевого гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие [6].

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования являлось изучение изменения ЭКГ и морфологического состояния сердечной мышцы у крыс при принудительной алкоголизации и применении милдроната в условиях низкогогорья.

Материал и методы

Исследования выполнялись в условиях низкогогорья, г. Бишкек, 760 м. над ур. м.

В качестве экспериментальных животных были использованы белые крысы, которые были разделены на 3 группы:

I группа (n=6) (интактная),

II группа (n=8) с принудительной алкоголизацией в течение 60 дней,

III группа (n=8) с принудительной алкоголизацией в течение 60 дней + фармкоррекция милдронатом (1 раз в сутки в дозе 15 мг/кг веса внутривентриально в течение последних 20 дней опыта).

Опыты проводились в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных, используемых в экспериментальных целях (директива 86/609 EEC).

Крысы содержались в условиях сбалансированного питания. Принудительную алкоголизацию проводили раствором этанола, который был единственным источником жидкости [7]. Использовали возрастающие концентрации (10 дней – 5% раствор этанола, 10 – 10%, 20 дней – 15% и в дальнейшем до 60 дня – 20%). Эта методика является оптимальной для создания хронического алкоголизма и позволяет добиться потребления животными максимально больших доз алкоголя, при которых он оказывает токсическое действие на организм.

Содержание этанола в крови определяли алкилнитритным газохроматографическим методом перед забоем [8].

Регистрация ЭКГ осуществлялась на электрокардиографе ЭКГТ-03М в трех стандартных отведениях с помощью игольчатых электродов. Скорость протяжки ленты была 50 мм/сек, величина стандартного мм/вольта – 10 мм.



Для гистоморфологического исследования брали кусочки ткани размером 1,5x2x1 см. фиксировали в 10% р-ре формалина на фосфатном буфере рН 7,4 02М. Готовились препараты, которые окрашивались гематоксилин-эозином [9].

Статистическая обработка материала проводилась методом вариационной статистики с помощью компьютерных программных пакетов Statlab и Microsoft Excel

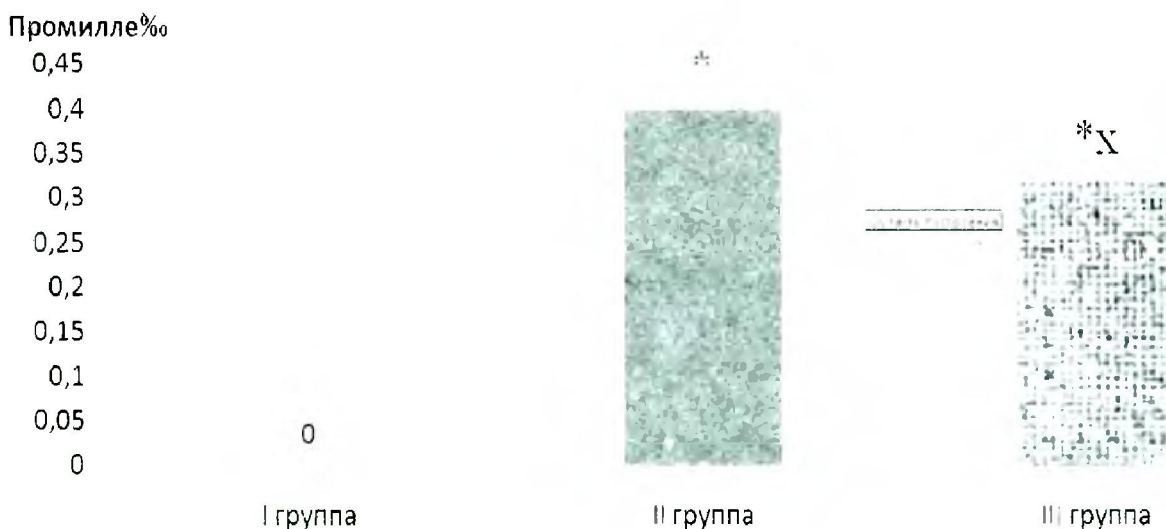
Разницу – 0,08±0,03 с., систолический показатель был равен 57±2%. Величина зубца Р в I отведении была равна 0,18±0,05, во втором – 0,6±0,02 и в третьем – 0,4±0,1 мм. Высота зубца R в I отведении составляла 2,2±0,3, во втором – 5,3±0,3 и в третьем – 2,9±0,3 мм. Величина зубца равнялась S в I отведении 0,45±0,03, во II – 1,5±0,2 и в III – 0,6±0,1 мм. Высота зубца T была соответственно – равна 0,3±0,04; 1,7±0,2 и 1,0±1,0 мм.

У 2 группы крыс, получавших алкоголь

Рис 1. Концентрация алкоголя в крови

Примечание: * – изменения достоверные по отношению к I группе;

х – изменения достоверны, по отношению к II группе, P < 0,05.



средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента и вероятности P, которую признавали статистически значимой при P < 0,05 [10]. Графические иллюстрации построены при помощи компьютерных программных пакетов Microsoft Excel.

Результаты исследования

Определение алкоголя в крови показало (рис. 1), что у животных I группы, не употреблявших алкоголь, его не обнаружено. Во II группе после принудительной алкоголизации концентрация алкоголя в крови составила 0,40±0,012%. Введение милдроната в течение 20 дней в дозе 15 мг/кг снизило его уровень до 0,32±0,013% (P < 0,05)

Изучение ЭКГ показало, что у здоровых животных низкогорья (табл.): частота сердечных сокращений (ЧСС) составляла 409±15 уд. в мин, при продолжительности сердечного цикла 0,14±0,002 с., длительность интервала P-Q была в среднем 0,06±0,003, QRS – 0,03±0,001 и Q-T

в течение 60-ти дней, частота сердечных сокращений не менялось, интервал Q-T удлинился на 2 сотых секунды, по сравнению с I группой животных. Увеличился систолический показатель на 24% (P < 0,001).

Интервал S-T во всех отведениях был смещен выше изолинии у 25% крыс с выраженным вольтажом зубца S. Уменьшилась величина зубца Р во всех отведениях, а у 60% животных зубец Р стал даже отрицательным, что говорит о нарушении внутрипредсердной проводимости. Возросла величина зубца Т в I отведении, а у 25% крыс наблюдали двугорбый зубец Т во II отведении.

У 3 группы крыс, получавших алкоголь в течение 60-ти дней и в течение 20 дней милдронат, по сравнению с контрольной группой, наблюдалась тенденция к брадикардии, частота сердечных сокращений снизилась в среднем на 76 уд. в мин (P < 0,1).

Интервал Q-T удлинился по сравнению



Таблица 1

Динамика длительности интервалов (в сек) и величины зубцов (в мм) у животных с принудительной алкоголизацией и фармакоррекцией в условиях низкогогорья

Примечания: * – изменения достоверны по отношению к I группе; † – изменения достоверны с группой без фармакоррекции.

Показатели	Интактные животные (n=10) I группа	II группа (n=8)	III группа (n=8)	
RR	0,14±0,002	0,14±0,02	0,17±0,02	
ЧСС	409±15	432±37	333±34	
PQ	0,06±0,003	0,06±0	0,068±0,002	
QT	0,08±0,003	0,1±0*	0,128±0,007*x	
QRS	0,03±0,001	0,029±0,002	0,028±0,002	
Систолический показатель %	57±2	81±5*	76±5*	
P	I	0,18±0,05	0,1±0,01	0,3±0,02*x
	II	0,6±0,02	0,3±0,02*	0,3±0,02*
	III	0,4±0,1	0,1±0,01*	0,4±0,03x
R	I	2,2±0,3	2,1±0,5	2,8±0,5
	II	5,3±0,3	4,2±0,9	2±0,4*
	III	2,9±0,3	2,1±0,5	3,7±0,9
S	I	0,45±0,03	0,2±0,02*	0,6±0,06*x
	II	1,5±0,2	1,8±0,07	1,2±0,05 x
	III	0,6±0,1	1,5±0,07*	0,7±0,04x
T	I	0,3±0,04	0,8±0,25	0,8±0,25
	II	1,7±0,2	0,9±0,5	0,9±0,5
	III	1,0±0,1	0,9±0,5	2,5±1,0

с I группой на 2 сотые секунды и на 4.8 по сравнению со 2 группой

Достоверно увеличился вольтаж зубца P в I отведении, по сравнению с 1 и 2 группами, а в III отведении по сравнению со 2 группой. Уменьшился вольтаж зубца R во II отведении, но имел тенденцию к повышению в III отведении по сравнению с 1 и 2 группами животных.

При введении препарата вольтаж зубца S в I отведении был достоверно выше по сравнению как с 1, так и 2 группой, а во II и III отведениях был достоверно ниже, чем во II

Вольтаж зубца T имел тенденцию к повышению по сравнению с I группой, увеличившись до 0,8±0.25 против 0,3±0,04 мм (P<0,1), но не отличался от его величины во 2 группе животных

Таким образом, более выраженные изменения на ЭКГ регистрировались во 2 группе животных по сравнению с 3. Это свидетельствует о том, что в условиях низкогогорья милдронат оказал кардиопротекторное действие.

При морфологическом исследовании (рис. 2.а.) видно, что миокард здоровых крыс на продольном и поперечном срезах состоит из типичных (сократительных) кардиомиоцитов. На продольном срезе кардиомиоциты прямоугольной формы, в центре расположено хорошо окрашенное ядро, причем ядра сохранены во всех клетках.

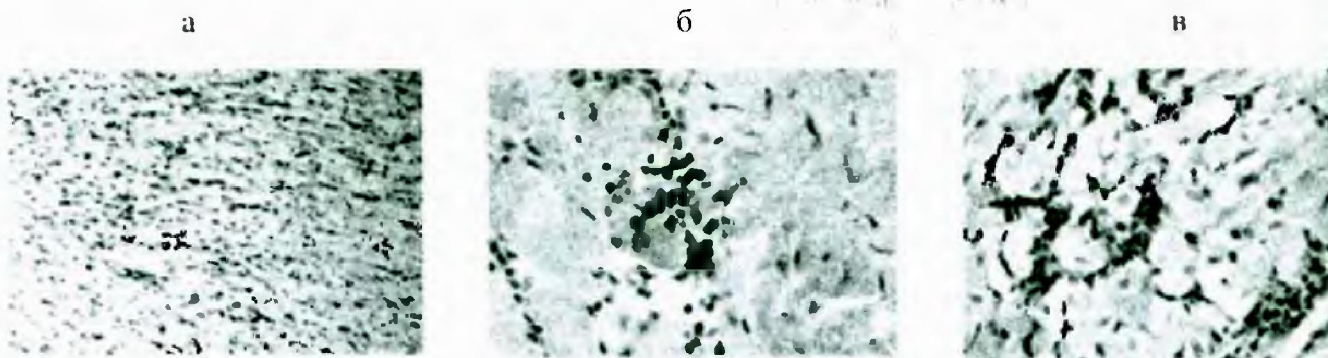
Они одинаковых размеров, не увеличены, четко просматриваются. Поперечная исчерченность миофибрилл сохранена. Типичные кардиомиоциты окружены рыхлой волокнистой

Рис. 2. Морфологическая картина изменений в сердечной мышце крыс в условиях низкогогорья. (Окраска гематоксилином и эозином)

а – Контроль. Контуры клеток чёткие, ядра сохранены во всех клетках, не увеличены, чётко окрашены. Сосуды нормального тонуса, их стенки не уплотнены. В просветах сосуды содержат достаточное количество эритроцитов (X 63).

б – сердце после принудительной алкоголизации. Картина мелкоочагового межучточного серозного миокардита (X 400).

в – сердце после принудительной алкоголизации с фармакоррекцией милдронатом. Картина мелкоочагового межучточного серозного миокардита (X 400).



соединительной тканью. В ней находится многочисленные сосуды артериального и венозного типа, стенки их не утолщены. Тонус сосудов разный, кровенаполнение достаточное, в некоторых препаратах – умеренное. Эритроциты в сосудах четко различимы. Склеротической перестройки органа на отмечается. Это описание соответствует нормальному строению миокарда [11; 12].

В сердечной мышце после дачи алкоголя (рис. 2.б.) наблюдалось: полнокровие, стазы, очаговые кровоизлияния, дистрофия миоцитов, мелкоочаговый межучточный серозный миокардит (лимфоцитарная инфильтрация).

Животным, которым вводили милдронат (рис. 2.в.) регистрировался очаговый межучточный серозный миокардит, местами вакуольная дистрофия миоцитов (внутриклеточный отек эпителиальных клеток с появлением в цитоплазме вакуолей, разрушающих клетки), стазы. Т.е. наблюдались аналогичные изменения как и при употреблении только алкоголя.

Выводы

1. Длительная алкоголизация животных сопровождалась увеличением уровня алкоголя в крови, а милдронат способствовал его снижению.

2. Алкоголь вызвал более выраженные изменения на ЭКГ у животных с длительной алкоголизацией по сравнению животными с фармакоррекцией, это свидетельствует о том,

что милдронат оказал кардиопротекторное действие.

3. Алкоголизация крыс привела к дистрофическим и атрофическим изменениям в сердечной мышце. При применении милдроната эффекта не наблюдалось.

Литература

1. Нужный В.П. Моделирование алкогольного поражения сердца: прогресс и противоречия // Пат. физиол. и эксперим. тер. – 1991. – №5. – С. 58-60.
2. Артемчук А.Ф. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных алкоголизмом. – М.: Медицина, 1999. – С.289-295.
3. Яковченко В.А., Грудцин Г.В., Игнатъев А.Ю. Поражение сердца у больных алкоголизмом // Журн. неврологии и психиатрии им. С. Корсакова. – 1997. – №9. – С. 68-71.
4. Арлеевский И.П., Галлеев А.А., Мухаметшина Г.А., Аминова Ф.И. Случай острой алкогольной миокардиодистрофии с инфаркто-подобными изменениями электрокардиограммы // Рос кардиол. журн. – 2000. – № 5. – С. 4748-4751.
5. Кактурский Л.В. Кардиомиопатия: классификация и патоморфология // Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии. Сб. науч. трудов. НИИ морфологии человека РАМН. – М., 2002. – С. 5-10.
6. Калвиньеш И.Я. Метаболизм



миокарда и ишемия // Метаболическая терапия и применение милдроната в клинической практике: Матер. I Междун. научно-практической конф. – Ялта: Grindex, 2003. – С. 24-25.

7. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Русановский В.В. и др. Модуляция пептидами самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс при хронической алкоголизации // Экспериментальная наркология. – 2006. – № 3. – С. 36-41

8. Акимов П.А., Орбидане А.Г., Терехин Г.А., Терехина Н.А. Влияние острой алкогольной интоксикации на содержание гликогена в печени и скелетных мышцах // Пат

физиол. и экспер. тер. – 2010. – № 2. – С. 15-17.

9. Меркулов Г.А. Курс патологической техники / Г.А. Меркулов. – Л.: Медицина, 1969. – 380 с.

10. Боровиков В.П., Боровиков И.П. Statistica®. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows®. – Москва, 1998. – 592 с.

11. Описание микропрепаратов по курсу частной гистологии. Учебно-методическое пособие // Под ред. Н.Н. Заречновой. – Бишкек, 2002. – 38 с.

12. Струков А.И., Серов В.В., Саркисов Д.С. Патологическая анатомия. Учебник. – М.: Медицина, 1995. – 668 с.