ВЛИЯНИЕ ДОФАМИНА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО И ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, С.В. Жмайлова*, П.М. Губская, И.А. Сухенко, В.Е. Горицына, Т.М. Нуржанова

Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, 173003 Великий Новгород, Большая Санкт-Петербургская, 41

Отдел профилактики неинфекционных заболеваний Северо-западного федерального округа (Великий Новгород) Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росмедтехнологий

Влияние дофамина на ремоделирование левого и правого желудочков сердца в эксперименте
В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, С.В. Жмайлова*, П.М. Губская, И.А. Сухенко, В.Е. Горицына, Т.М. Нуржанова
Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, 173003 Великий Новгород, Большая Санкт-Петербургская, 41
Отдел профилактики неинфекционных заболеваний Северо-западного федерального округа (Великий Новгород) Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росмедтехнологий

Цель. Изучить морфологические изменения в миокарде крыс при однократном и длительном введении максимальных доз дофамина.
Материал и методы. В остром эксперименте дофамин (10 мкг/кг) вводили 15-ти крысам однократно интраперитонеально (доза, вызывающая стимуляцию β1- α-адренорецепторов). Забор материала производили через 2, 6, 24 часа и через 1 месяц после введения препарата. В хроническом эксперименте дофамин (10 мкг/кг) вводили 15-ти крысам интраперитонеально 3 раза в день на протяжении 2-х недель. Забор материала производили сразу после прекращения введения препарата и через 1 месяц содержания животных без стрессовых и медикаментозных воздействий. Контрольную группу составили 15 крыс, сопоставимых по возрасту и массе, содержавшихся без стрессовых и медикаментозных воздействий. Определяли морфометрические показатели левого и правого желудочков. Также проводили морфологическое исследование (оценка плотности кардиомиоцитов, коллагена, сосудов и объема внеклеточного пространства с расчетом соотношения плотности коллагена).
Результаты. Как в остром, так и в хроническом эксперименте выявили увеличение фиброзного каркаса, причем в остром опыте – в основном, в правом желудочке. При длительном введении препарата изменения были в обоих желудочках, но с преобладанием фиброза в правом.
Заключение. Развитие значительного морфологического «асинхронизма» ремоделирования левых и правых отделов сердца предполагает разработку мер по защите миокарда от токсических эффектов дофамина и контроля функционального состояния сердца при его введении.
Ключевые слова: дофамин, фиброз миокарда, крысы линии Вистар.
РФК 2009;1:73–76

Dopamine effect on cardiac remodeling in experiment
V.R. Veber, M.P. Rubanova, S.V. Zhmailova*, P.M. Gubskaya, I.A. Suchenko., V.E. Goricina, T.M. Nurjanova
Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Bolshaya St. Petersburgskaya ul. 41, Veliky Novgorod, 173003 Russia
Department of noninfectious disease prevention at North-West federal district region (Veliky Novgorod) of State Research Centre for Preventive Medicine of Rosmedtechnology

Aim. To study morphologic changes in myocardium of Wistar rats caused by single and long term dopamine administration.
Methods. In acute study dopamine 10 mkg/kg was administrated to 15 rats by a single intraperitoneal injection. The material was taken in 2, 6, 24 hours and in 1 month after drug administration. In chronic study dopamine 10 mkg/kg was administrated to 15 rats 3 times a day by intraperitoneal injections during 2 weeks. The material was taken just after the drug administration was stopped and in 1 month of animals keeping without stress and drug influences. Control group included 15 rats comparable with experimental animals in age and weight. They were keeped without stress and drug influences. Morphometric parameters of left and right ventricles were evaluated as well as density of cardiomyocytes, collagen, vessels and volume of extracellular space.
Results. The enlargement of cardiac fibrosis is found both in acute, and in chronic study. In acute study cardiac fibrosis was located mainly in a right ventricle. In chronic study cardiac fibrosis was located in both ventricles, but also mainly in a right one.
Conclusion. Significant morphological «asynchronism» of the left and right ventricles remodeling requires elaboration of methods of myocardium protection and cardiac function control during dopamine administration.
Key words: dopamine, myocardium fibrosis, Wistar rats.
Rational Pharmacother. Card. 2009;1:73–76

**Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: svs60@yandex.ru*

Интенсивная терапия в кардиологии практически всегда связана с использованием агонистов адренорецепторов [1,2]. При введении дофамина, как и при активации дофаминергической системы на фоне стресса, не исключается токсическое влияние дофамина на миокард [3,4].

Цель исследования - изучить морфологические изменения в миокарде крыс при однократном и длительном введении максимальных доз дофамина.

Материал и методы

Эксперименты проводились в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных (Директива 86/609/EEC). Исследование проводилось на крысах-самцах линии Вистар. В остром эксперименте 15-ти крысам однократно интраперитонеально вводили дофамин (в дозах, вызывающих стимуляцию β1- и α- адренорецепторов) из расчета 10 мкг/кг. Декапитация (под эфирным наркозом) и забор материала производились через 2, 6, 24 часа и через 1 месяц после однократного введения препарата. В хроническом эксперименте дофамин вводили 15-ти крысам интраперитонеально в той же дозе на протяжении 2-х недель 3 раза в день. Декапитацию и забор материала проводили сразу после прекращения введения препарата и через 1 месяц содержания животных без стрессовых

Таблица 1. Морфометрические показатели полутонких срезов левого желудочка у крыс контрольной серии и крыс, получавших дофамин, через 2, 6, 24 часа и через 1 месяц после однократного введения (M±m)

Показатель	Контроль	2 ч	6 ч	24 ч	1 мес
КМЦ (об.%)	82,3±1,4	56,8±1,9[a]	70,5±1,5[ad]	62,1±2,2[ac]	80,5±0,7[c]
Коллаген (об.%)	6,33±0,92	31,70±0,09[a]	19,40±1,83[ac]	22,14±1,72[a]	12,32±0,69[ac]
Внеклеточное пространство (об.%)	6,92±0,6	6,28±0,64	3,86±0,38[ac]	3,58±0,29[a]	4,07±0,39[a]
Сосуды (об.%)	4,46±1,3	6,12±0,65	6,80±0,88	12,48±1,50[ac]	2,98±0,26[c]
ИММ (мг/г)	2,1±0,08	2,71±0,02[a]	2,26±0,07[c]	2,75±0,05[ac]	3±0,04[ac]

Здесь и в табл. 2 a–p⩽0.001, b–p<0.05 (по сравнению с контролем); c–p⩽0.001, d–p<0.05 (по сравнению с предыдущим значением)

и медикаментозных воздействий. В контрольную группу вошли 15 крыс, сопоставимых по возрасту и массе, содержавшихся без стрессовых и медикаментозных воздействий.

Определяли массу миокарда левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков на торсионных весах, измеряли толщину стенки ЛЖ и ПЖ, рассчитывали индекс массы миокарда (ИММ, масса миокарда/масса крысы, мг/г) каждого желудочка.

Кусочки тканей фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, дегидратировали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин-целлоидин. Парафиновые срезы для морфологического исследования окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. С помощью сетки Г.Г. Автандилова (1990) проводили морфометрию в 45 полях зрения в каждом желудочке в каждой серии эксперимента. Оценивали плотность (в объемных процентах, об.%) кардиомиоцитов (КМЦ), коллагена, сосудов и объем внеклеточного пространства. В каждом желудочке рассчитывали коэффициент соотношения плотности коллагена (в об.%) к ИММ (мг/г).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ «Биостат» и «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение

В остром эксперименте наиболее выраженные изменения в ЛЖ наблюдались через 2 часа после введения дофамина (табл. 1). Выявлены значительное уменьшение плотности КМЦ (с 82,34±1,38 до 56,80±1,87 об.%, p=0,001) и увеличение объема коллагена (с 6,33±0,92 до 31,70±0,09 об.%, p=0,001). Объем внеклеточного пространства практически не менялся (6,92±0,60 и 6,28±0,64 об.%, p=0,482), а плотность сосудов незначительно увеличилась (4,46±1,30 и 6,12±0,66 об.%, соответственно, p=0,224). Полученные данные позволяют предполагать наличие выраженного отека стромы через 2 часа после введения дофамина.

Через 6 часов и 24 часа в миокарде ЛЖ выявлены уменьшение плотности КМЦ (до 70,53±1,56 и 62,08±2,19 об.%, p=0,001) и увеличение объема сосудистого русла (до 6,80±0,88 и 12,48±1,50 об.%, p=0,001). Отмечена тенденция к увеличению объема коллагена, а объем внеклеточного пространства практически не изменился.

Через 1 мес после однократного введения дофамина в миокарде ЛЖ отмечалось увеличение плотности КМЦ почти до контрольных значений. Плотность коллагена оставалась в 2 раза выше, чем в контрольной серии, но отмечались уменьшение объема внеклеточного пространства и значительное, почти в 2 раза, уменьшение плотности сосудистого русла. Таким образом, через 1 месяц после однократного введения дофамина полной реверсии морфоструктурных изменений в миокарде не происходило. Наблюдаемое значительное уменьшение плотности сосудистого русла приводит к нарушениям микроциркуляции и в последующем может способствовать прогрессированию фиброза миокарда ЛЖ.

В миокарде ПЖ (табл. 2) значимые морфоструктурные изменения развивались уже через 2 часа после введения дофамина. Плотность КМЦ достоверно снизилась по сравнению с контрольной серией, но не достигала такой степени выраженности, как в ЛЖ.

Через 1 месяц после однократного введения дофамина происходили выраженные изменения, преж-

Таблица 2. Морфометрические показатели полутонких срезов правого желудочка у крыс контрольной серии и крыс, получавших дофамин, через 2, 6, 24 часа и через 1 месяц после однократного введения (M±m)

Показатель	Контроль	2 ч	6 ч	24 ч	1 мес
КМЦ (об.%)	83,31±1,45	72,34±1,75[a]	72,54±1,12[c]	71,82±1,50[a]	75,20±1,07[a]
Коллаген (об.%)	8,59±1,28	16,83±1,39[a]	12,56±1,21[bc]	18,48±0,88[ac]	16,71±1,01[a]
Внеклеточное пространство (об.%)	2,9±0,36	4,19±0,48[a]	8,09±0,89[ac]	2,82±0,25[c]	3,34±0,33
Сосуды (об.%)	5,21±0,91	6,72±0,84	6,24±0,73	7,00±1,44	1,85±0,23[ac]
ИММ (мг/г)	1,04±0,07	0,74±0,02[a]	0,57±0,01[c]	0,62±0,003[ac]	0,84±0,01[bc]

де всего, во внеклеточном матриксе миокарда. По сравнению с контролем как в ЛЖ, так и в ПЖ плотность коллагена (в об.%) увеличилась в 2 раза (в ЛЖ с 6,33±0,92 до 12,32±0,69 об.%, p<0,05, а в ПЖ с 8,59±1,28 до 16,71±1,01 об.%, p<0,05). Кроме того, плотность коллагена в препаратах миокарда ПЖ через месяц после введения дофамина оставалась выше, чем в миокарде ЛЖ (16,71±1,01 и 12,32±0,69 об.%, p=0,023). Обращает на себя внимание значительное уменьшение в ПЖ, по сравнению с контролем, плотности сосудистого русла (с 5,21±0,91 до 1,85±0,23 об.%, p=0,001).

Таким образом, при остром введении дофамина более выраженные и более динамичные морфоструктурные изменения развиваются в миокарде ЛЖ. Через 1 месяц после однократного воздействия больших доз дофамина как в ЛЖ, так и в ПЖ наблюдается значительное уменьшение объема сосудистого русла, усиливающее микроциркуляторные нарушения и способствующее прогрессированию фиброза миокарда.

Полученные данные позволяют оценить роль дофамина в повреждении миокарда при проведении интенсивной терапии.

Через 1 месяц после однократного введения дофамина происходили выраженные изменения, прежде всего, во внеклеточном матриксе миокарда. По сравнению с контролем как в ЛЖ, так и в ПЖ плотность коллагена (в об.%) увеличилась в 2 раза (в ЛЖ с 6,33±0,92 до 12,32±0,69 об.%, p<0,05, а в ПЖ с 8,59±1,28 до 16,71±1,01 об.%, p<0,05).

В хроническом эксперименте через 1 месяц после прекращения двухнедельного введения дофамина плотность коллагена в обоих желудочках также увеличилась в 2 раза по сравнению с контрольной серией (в ЛЖ с 7,50±0,85 до 14,36±1,65 об.%, p<0,05, а в ПЖ с 6,83±0,77 до 13,72±1,35 об.%, p<0,05).

Таким образом, даже однократное введение дофамина приводит к развитию выраженных изменений внеклеточного матрикса в миокарде обоих желудочков. Эти изменения сопоставимы с таковыми при длительном введении препарата. Иными словами, первая доза дофамина оказывает наиболее выраженное повреждающее действие на миокард.

В экстренной кардиологии при развитии кардиогенного шока в результате значительного поражения (некроз) миокарда ЛЖ при использовании стимуляторов адренергических рецепторов можно было бы ожидать развития отека легких из-за повышения сократительной способности миокарда интактного ПЖ. Однако в клинической практике при введении дофамина такие осложнения наблюдаются редко.

По нашим данным, однократное введение больших доз дофамина приводило к выраженным изменениям в миокарде как ЛЖ, так и ПЖ. Но если в клинической практике медикаментозное поражение миокарда ЛЖ не столь важно, поскольку в нем уже произошли тяжелые повреждения (некроз, ишемия), то токсическое воздействие дофамина на интактный ПЖ может играть самостоятельную роль в процессе выхода больного из кардиогенного шока.

Уже через 2 часа после введения препарата в миокарде ПЖ уменьшилась плотность КМЦ (с 83,31±1,45 до 72,34±1,75 об.%, p<0,05), увеличились плотность коллагена (с 8,59±1,25 до 16,83±1,39 об.%, p<0,05) и объем внеклеточного пространства (с 2,9±0,36 до 4,19±0,48 об.%, p<0,05). В более поздние сроки после введения дофамина морфологические изменения усугублялись, достигая максимума через сутки. Структурные изменения, возникающие в миокарде ПЖ под влиянием дофамина, безусловно, ухудшают сократительную способность ПЖ. Как ни парадоксально, повреждающий эффект дофамина на миокард ПЖ препятствует развитию отека легких и в этот период играет позитивную роль для функционирования сердца как целостной системы.

Через 1 месяц после однократного введения больших доз дофамина изменения в ПЖ сохранялись. Достоверно уменьшилась плотность кардиомиоцитов (p<0,05), а плотность коллагена оказалась в 2 раза больше (p<0,05). Таким образом, даже однократное введение больших доз дофамина приводит к стойким фиброзным изменениям в миокарде ПЖ, что способствует нарушению микроциркуляции, трофики миокарда, дальнейшему прогрессированию фиброза и постепенному развитию у больного тотальной сердечной недостаточности.

При острой сердечной недостаточности почти всегда используются препараты, стимулирующие адренорецепторы. Нередко у больных возникает рефрактерность к проводимой терапии. Одной из ее причин могут быть последствия введения адреномиметиков.

Увеличение плотности коллагена через 2 часа после введения дофамина, вероятнее всего, связано с отеком и набуханием коллагеновых волокон и отчасти с появлением новых отростков фибробластов, из которых формируются тонкие волоконца, имеющие характеристику коллагена [5]. КМЦ окружены избыточным коллагеновым каркасом, как муфтой. Такое увеличение объемного отношения коллагена (в 5 раз в ЛЖ и в 2 раза в ПЖ), безусловно, приводит к нарушению метаболизма КМЦ, изменяет их трансмембранный потенциал и чувствительность рецепторного аппарата. То есть влияние адреномиметиков на миокард может быть причиной рефрактерности к терапии у части больных с острой сердечной недостаточностью.

Известно, что изменения фиброзного каркаса миокарда играют немалую роль в формировании сердечной недостаточности [6,7]. Условия для ее развития соз-

даются как при избыточном образовании в миокарде коллагена, так и при его недостатке. В ПЖ коэффициент отношения плотности коллагена к ИММ через 1 месяц как после однократного, так и после длительного введения дофамина был достоверно больше, чем в ЛЖ. После однократного введения препарата это соотношение в ПЖ увеличилось с 8,3 до 19,9 ($p<0,05$), а в ЛЖ – с 3,0 до 4,1. После двухнедельного введения дофамина этот коэффициент в ПЖ увеличился с 5,7 до 13,3 ($p<0,05$), а в ЛЖ – с 4,4 до 8,0 ($p<0,05$).

Заключение

Как при однократном, так и при длительном введении дофамина происходит увеличение фиброзного каркаса миокарда, причем в остром опыте – в основном, в ПЖ, а при длительном введении препарата – как в ЛЖ, так и в ПЖ. Это свидетельствует о развитии в обеих ситуациях значительного морфологического «асинхронизма» ремоделирования левых и правых отделов сердца, что, безусловно, нарушает работу сердца как единого целого и приводит к нарушению сначала диастолической, а затем и систолической функции желудочков.

Выраженные изменения в миокарде желудочков, особенно в ПЖ, развивающиеся под влиянием дофамина, обусловливают необходимость четкого контроля за функциональным состоянием миокарда у больных, получавших большие дозы дофамина.

Литература

1. Александер Р.В., Шлант Р.К., Фастер В. и др., редакторы. Клиническая кардиология. Руководство для врачей. С-Пб.: Невский диалект; 2002.
2. Вебер В.Р. Клиническая фармакология. Учебное пособие. Великий Новгород; 2006.
3. Вебер В.Р., Рубанова М.П., Прошина Л.Г., Жмайлова С.В. Динамика морфологических изменений миокарда крыс, возникших под влиянием больших доз дофамина. Морфология. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. Материалы докладов VIII Конгресса международной ассоциации морфологов. Орел, 2006:31.
4. Рубанова М.П., Жмайлова С.В., Вебер В.Р., Губская П.М. Возможность обратного развития структурного ремоделирования миокарда левого и правого желудочков крыс, возникшего под влиянием больших и малых доз дофамина и адреналина. Материалы Российской научной конференции с международным участием, посвященной 175-летию со дня рождения С.П.Боткина. СПб, 2007:109-110.
5. Целлариус Ю.Г. Семенова Л.А. Гистопатология очаговых метаболических повреждений миокарда. Новосибирск: Наука; 1972.
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум. Сердечная недостаточность 2002;3(11):7-11.
7. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца. Кардиология 2000;(9):78-87.