

**ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ МОНОТЕРАПИИ АЦИЗОЛОМ МОДЕЛИ  
КАРДИОПАТИЧЕСКОГО АМИЛОИДОЗА У КРЫС**

Н.В. СОКОЛОВСКИЙ, В.Б. БРИН, К.М. КОЗЫРЕВ

*Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования  
«Северо - Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Рос-  
сийской Федерации, ул. Пушкинская, 40, Владикавказ, 362019, Россия, e-mail: kmkozyrev@mail.ru*

**Аннотация.** Предложен новый более эффективный и экономически выгодный метод лечения модели кардиопатического экспериментального амилоидоза у старых крыс ацизолом. Изучены функциональные и патоморфологические аспекты состояния сердечно-сосудистой системы в условиях монотерапии ацизолом модели системного кардиопатического амилоидоза. Полученные результаты исследования являются показателем возможности некоторого снижения отложения фибриллярных белков амилоида в стромально-сосудистых структурах сердца у старых крыс под влиянием ацизола, сопровождающееся соответственно уменьшением функциональной нагрузки на дистрофически измененные кардиомиоциты под воздействием амилоидогена, и тем самым, увеличением качества и продолжительности жизни животных.

**Ключевые слова:** модель амилоидной кардиопатии, монотерапия ацизолом.

**FUNCTIONAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE  
CARDIOVASCULAR SYSTEM IN THE MONOTHERAPY WITH ACYZOL OF THE MODEL  
OF CARDIO-PATHIC AMYLOIDOSIS IN RATS**

N.V. SOKOLOVSKY, V.B. BRIN, K.M. KOZYREV

*State budgetary educational institution of higher professional education "North Ossetian state medical  
Academy" of the Ministry of health of the Russian Federation,  
Pushkinskaya str.,40, Vladikavkaz, 362019 Russia, e-mail: kmkozyrev@mail.ru*

**Abstract.** The authors proposed a new, more effective and economic treatment method of experimental model of cardio-pathic amyloidosis in old rats by means of acyzol. The functional and pathological aspects of the state of cardiovascular system under conditions of the monotherapy with acyzol of the model of systemic cardio-pathic amyloidosis were studied. The obtained results provide the possibility of a decrease in deposits of fibrillar protein amyloid in the stromal and vascular structures of the heart in old rats under the acyzol effects accompanied by a corresponding decrease in the functional load on the dystrophically altered cardiomyocytes under the influence of amyloidogen, and thereby, an increase in the quality and longevity of animals.

**Key words:** amyloid cardiopathy model, acyzol monotherapy.

**Введение.** Сердце является доминирующим органом – мишенью, особенно при *сенильном системном типе амилоидоза (SSA)*. Зачастую развившаяся сенильная амилоидная кардиопатия протекает бессимптомно, или скрывается под маской других патологических состояний, таких как *ишемическая болезнь сердца (ИБС)*, или гипертрофическая кардиомиопатия.

Ранняя диагностика амилоидоза весьма затруднительна из-за отсутствия патогномичной симптоматики, что еще в большей степени повышает значимость данной проблемы, так как на фоне быстрого прогрессирования заболевания при наличии клинически значимых поражений сердца прогноз крайне неблагоприятен.

Большое количество гипотез и теорий патогенеза амилоидоза, распространенность амилоидного поражения сердца, которое зачастую приводит к тяжелым функциональным нарушениям, а порой и к смерти, обуславливают актуальность проблемы и указывают на необходимость проведения экспериментальных исследований с моделированием кардиопатического амилоидоза.

Фибриллы амилоида, откладываясь в стромально-сосудистых структурах органов, нарушают циркуляторные процессы, способствующие усилению гипоксии и безудержному накоплению в межклеточном веществе продуктов метаболизма, что в свою очередь и является пусковым механизмом развития каскада альтеративных реакций. Так как амилоид обладает химической инертностью и иммунологической толерантностью, то разрушить фибриллы амилоида не представляется возможным, что показано в предшествующих наших публикациях [2, 7]. Поэтому была предпринята попытка улучшить состояние органов не

за счет деструкции и элиминации фибрилл амилоида из стромально-сосудистых структур, а за счет улучшения обмена тканевой жидкости и снижения патогенного влияния гипоксии.

В проведенных нами ранее экспериментах было доказано положительное профилактическое влияние *ацизола* при моделировании экспериментальной амилоидной кардиопатии [5, 7].

В последующем было доказано [1] положительное корригирующее влияние смеси милдроната и *ацизола* на показатели основных процессов мочеобразования при системном нефропатическом амилоидозе, вследствие чего, нами было принято решение изучить функционально-морфологическое состояние сердечно-сосудистой системы на фоне монотерапии *ацизолом* у старых крыс с полученной моделью кардиопатического типа системного амилоидоза.

**Цель исследования** – функционально-морфологическая оценка сердечно-сосудистой системы в условиях монотерапии *ацизолом* модели экспериментального системного кардиопатического амилоидоза у старых крыс.

**Материалы и методы исследования.** Исследования проводились в 4-х группах старых крыс самцов линии «ВИСТАР».

Первую группу составили интактные животные ( $n=20$ ).

Вторая группа была представлена интактными животными контрольной группы с использованием *ацизола* ( $n=20$ ).

В третью группу были включены животные с полученной моделью амилоидоза ( $n=20$ ).

Пролеченные животные *ацизолом* на фоне модели амилоидоза были выделены в четвертую группу ( $n=20$ ).

С целью моделирования амилоидоза была использована разработанная нами методика [3, 4, 6], заключающаяся в однократном введении старым крысам самцам смеси нативного яичного альбумина, гомогената миокарда крыс и полного адьюванта Фрейнда в пять точек инъекции – в подкожные и паховые области подкожно с обеих сторон и внутривентриально, после чего спустя 60 суток у крыс развивался генерализованный амилоидоз.

На фоне полученной модели генерализованного амилоидоза экспериментальным животным с лечебной целью ежедневно один раз в сутки вводился 3% *ацизол* интрагастрально через зонд на протяжении 60 дней из расчета 0,1 мл/100 г массы тела.

В ходе эксперимента у животных определялись показатели гемодинамики, такие как, *сердечный индекс* (СИ), *ударный индекс* (УИ), *удельное периферическое сосудистое сопротивление* (УПСС), *среднее артериальное давление* (САД), и *частота сердечных сокращений* (ЧСС).

**Соблюдение принципов этики и гуманизма при проведении исследований.** Все исследования с использованием экспериментальных животных выполнялись с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского союза (2010/63/EU) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 267).

**Результаты и их обсуждение.** Изменения гемодинамических показателей у контрольной группы с введением *ацизола* достоверно не изменялись относительно интактных животных.

В группе с моделью амилоидоза отмечались достоверные изменения показателей в виде снижения сердечного и ударного индексов, а так же повышения среднего артериального давления, удельного периферического сосудистого сопротивления и частоты сердечных сокращений относительно интактных животных.

У животных, которым проводилась монотерапия *ацизолом* на фоне экспериментального амилоидоза, был выявлен положительный терапевтический эффект, который выражался в статистически достоверном снижении САД за счет достоверного уменьшения показателей УПСС и ЧСС. Так же отмечена тенденция к нормализации показателей УИ.

Патоморфологически у крыс с полученной моделью системного кардиопатического амилоидоза миокарда при окраске тканевых срезов гематоксилином и эозином, а так же конго-красным, выявлена очаговая конгофилия стромально-сосудистых структур и кардиомиоцитов. Отмечено очаговое ослабление характера поперечной исчерченности, вплоть до его исчезновения с альтерацией отдельных групп кардиомиоцитов. Мукоидное и фибриноидное набухание межклеточного вещества сопровождаются очаговым разрыхлением и гомогенизацией волокнистых структур интерстиция в отсутствие какой-либо иммунокомпетентной клеточной реакции. Дистрофические и некробиотические изменения модуля системы микроциркуляции миокарда выражаются в виде застойной гиперемии, плазматического пропитывания стенок микрососудов, периваскулярного отека, лимфостазов с развитием мелко- и крупноочагового кардиосклероза.

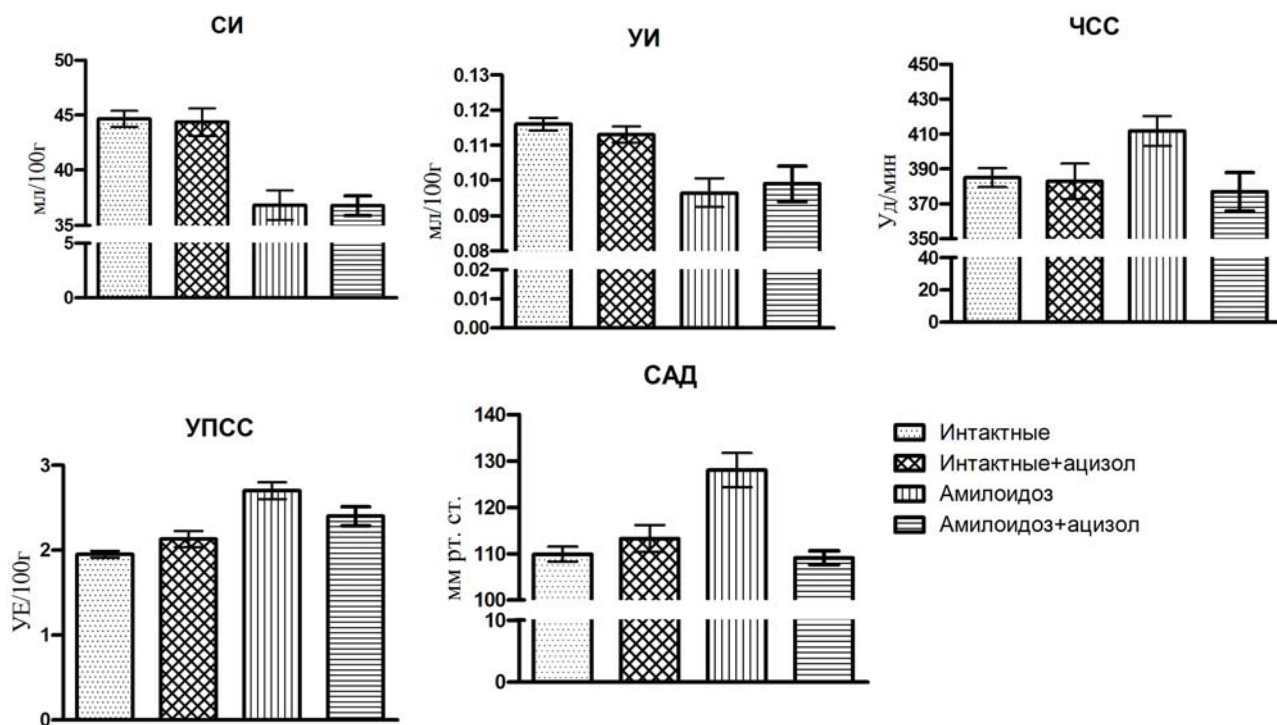


Рис. 1. Изменения гемодинамических показателей у крыс в ходе эксперимента

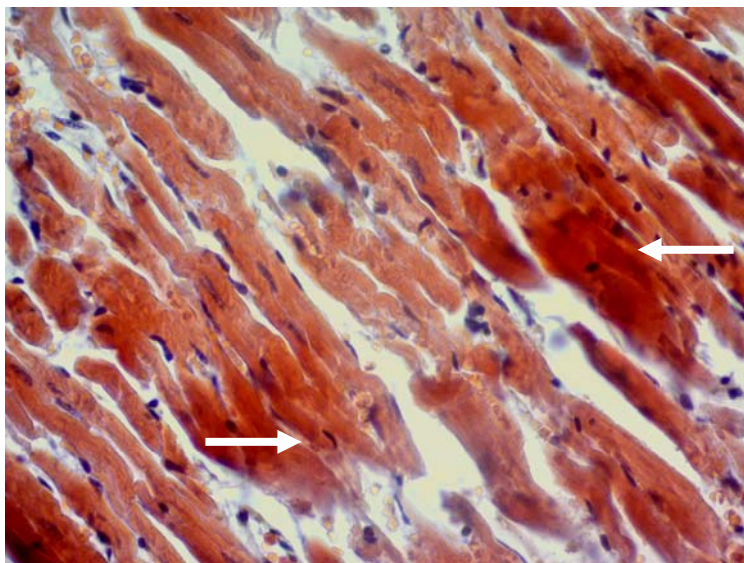


Рис. 2. Выраженная конгофилия стромально-сосудистых структур и кардиомиоцитов. Очаговые некробиотические изменения и исчезновение поперечной исчерченности кардиомиоцитов. Окраска конго-красным ( $\times 400$ )

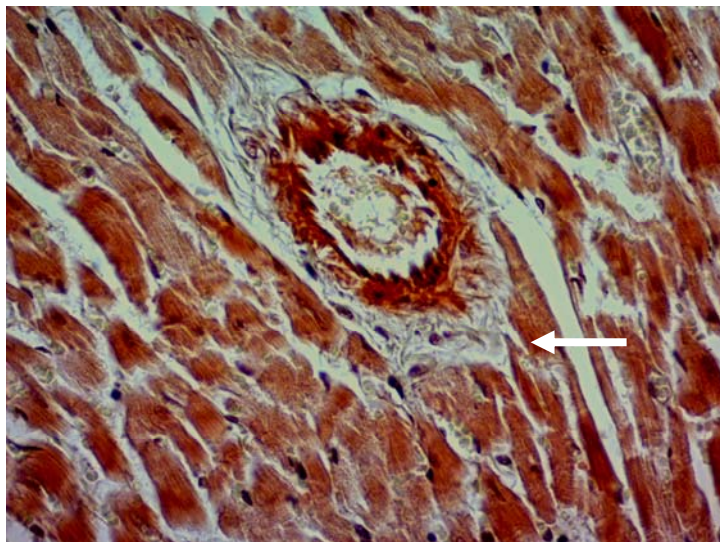


Рис. 3. Мукоидное и фибриноидное набухание межклеточного вещества с отеком, сопровождающиеся очаговым разрыхлением и гомогенизацией волокнистых структур интерстиция в отсутствие какой-либо иммунокомпетентной клеточной реакции. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 400$ )

В группе экспериментальных животных с применением *ацизола* в качестве лечебного средства отмечалось снижение дисциркуляторных и некробиотических изменений стромально-сосудистых структур и кардиомиоцитов. Местами обозначились признаки активации регенераторных процессов, проявляющиеся в виде гипертрофии ядер и внутриклеточных включений, появления поперечной исчерченности в кардиомиоцитах. Под влиянием *ацизола* выявлено некоторое снижение конгофилии периваскулярных пространств, частичное восстановление поперечной исчерченности кардиомиоцитов с уменьшением степени плазматического пропитывания стенок микрососудов. Наряду с гипертрофией эндотелиоцитов кровеносных сосудов, отмечено появление в периваскулярных пространствах иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов, гистиоцитов, ретикулярных, тучных клеток, макрофагов и др.).

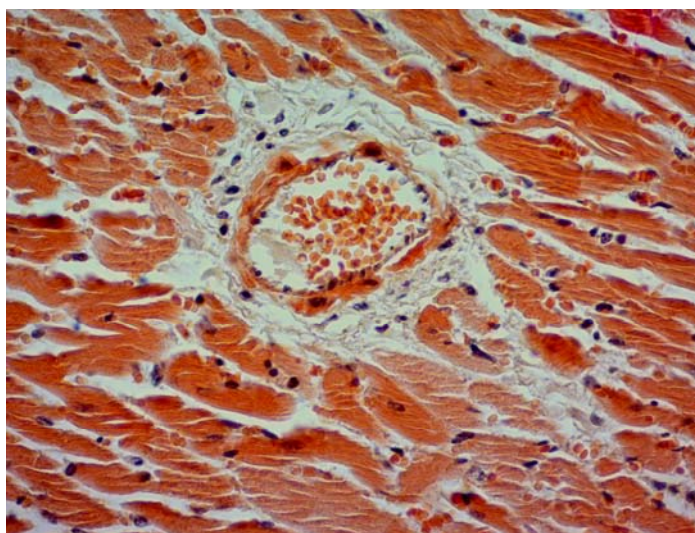


Рис. 4. Под влиянием *ацизола* отмечено некоторое снижение конгофилии периваскулярных пространств с появлением в них иммунокомпетентных клеток. Окраска конго-красным ( $\times 400$ )

Таким образом, на основании результатов исследования установлено положительное влияние фармакологического препарата *ацизола* в условиях лечения модели системного кардиопатического типа экспериментального амилоидоза.

**Выводы:**

1. Применение *ацизола* на фоне модели генерализованного амилоидоза улучшает показатели гемодинамики, что свидетельствует о его положительном терапевтическом эффекте.

2. Использование для лечения модели системного кардиопатического амилоидоза *ацизола* способствует уменьшению выраженности гистоструктурных признаков поражения миокарда.

### Литература

1. Кисиева З.А., Брин В.Б., Козырев К.М. Влияние милдроната и ацизола на основные процессы мочеобразования и экскрецию электролитов у сирийских золотых хомяков с моделью экспериментальной амилоидной нефропатии // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 2. С. 8.
2. Козырев К.М. Вопросы патогенеза и клинико-морфологическая характеристика болезни Альцгеймера и болезни Пика. Монография. Владикавказ, 2012. 224 с.
3. Козырев К.М., Соколовский Н.В., Брин В.Б. Патент РФ 2530758, МПК G 09 В 23/28. Способ моделирования экспериментальной кардиопатии / заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ. № 2012130505/14; заявл. 17.07.12; опубл. 27.01.14, Бюл.№. 28с4.: 2ил.
4. Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М., Закс Т.В. Патент РФ 2531139, МПК G 09 В 23/28. Способ профилактики экспериментальной кардиопатии; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ. №2013120239/14; заявл. 30.04.13; опубл. 20.10.14, Бюл. № 29 с5.: 2ил.
5. Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М. Сравнительный анализ эффективности ацизола для профилактики экспериментального амилоидоза // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, №. 2. С. 43–48.
6. Соколовский Н.В. Сравнительная оценка двух моделей экспериментального кардиопатического амилоидоза // Кубанский научный медицинский вестник. 2015. №. 3. С. 101–105.
7. Соколовский Н.В., Козырев К.М., Брин В.Б. Морфологическая характеристика состояния микроциркуляторного русла при экспериментальном системном кардиопатическом амилоидозе // Альманах мировой науки (медицинские науки). 2016. №10-1(13). С. 41–46.

### References

1. Kisieva ZA, Brin VB, Kozyrev KM. Vliyanie mildronata i atsizola na osnovnye protsessy mocheobrazovaniya i ekskretsiyu elektrolitov u siriyskikh zolotykh khomyakov s model'yu eksperimental'noy amiloidnoy nefropatii [The effect of mildronate and acyzole on the main processes of urine formation and electrolyte excretion in Syrian gold hamsters with the model]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014;2:8. Russian.
2. Kozyrev KM. Voprosy patogeneza i kliniko-morfologicheskaya kharakteristika bolezni Al'tsgeymera i bolezni Pika [Pathogenesis questions and clinical and morphological characteristics of Alzheimer's disease and Pick's disease]. *Monografiya. Vladikavkaz*; 2012. Russian.
3. Kozyrev KM, Sokolovskiy NV, Brin VB. Patent Russian Federation 2530758, MPK G 09 B 23/28. Sposob modelirovaniya eksperimental'noy kardiopatii [Method for modeling experimental cardiopathy]/ zayavitel' i patentoobladatel' GOU VPO «Severo-Osetinskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya» Minzdrava RF. № 2012130505/14; zayavl. 17.07.12; opubl. 27.01.14, Byul.№. 28s4. Russian.
4. Sokolovskiy NV, Brin VB, Kozyrev KM, Zaks TV. Patent Russian Federation 2531139, MPK G 09 B 23/28. Sposob profilaktiki eksperimental'noy kardiopatii [The method of prophylaxis of experimental cardiopathy]; zayavitel' i patentoobladatel' GOU VPO «Severo-Osetinskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya» Minzdrava RF. №2013120239/14; zayavl. 30.04.13; opubl. 20.10.14, Byul.№.29 s5. Russian.
5. Sokolovskiy NV, Brin VB, Kozyrev KM. Sravnitel'nyy analiz effektivnosti atsizola dlya profilaktiki eksperimental'nogo amiloidoza [Comparative analysis of the effectiveness of acyzole for the prevention of experimental amyloidosis]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2015;22(2):43-8. Russian.
6. Sokolovskiy NV. Sravnitel'naya otsenka dvukh modeley eksperimental'nogo kardiopaticheskogo amiloidoza [Comparative evaluation of two models of experimental cardiopathic amyloidosis]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2015;3:101-5. Russian.
7. Sokolovskiy NV, Kozyrev KM, Brin VB. Morfologicheskaya kharakteristika sostoyaniya mikrotsirkulyatornogo rusla pri eksperimental'nom sistemnom kardiopaticheskom amiloidoze [Morphological characteristics of the microcirculatory bed in experimental systemic cardiopathic amyloidosis]. *Al'manakh mirovoy nauki (meditsinskie nauki)*. 2016;10-1(13):41-6. Russian.

### Библиографическая ссылка:

Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М. Функционально-морфологическая характеристика состояния сердечно-сосудистой системы при монотерапии ацизолом модели кардиопатического амилоидоза у крыс // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-10.pdf> (дата обращения: 29.08.2017). DOI: 10.12737/article\_59b14e06cdec66.65638644.