

© Коллектив авторов, 2022
УДК 615.9:616.61-616.12-577.1
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17018>
ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА ФОНЕ АУТОИММУННОГО НЕФРИТА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У КРЫС

В. М. Земляной¹, В. Б. Брин^{1,2}, О. Т. Кабисов², Н. В. Соколовский¹, Д. А. Четоева¹

¹ Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Российская Федерация

² Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН, Российская Федерация

EFFECT OF EXPERIMENTAL CHRONIC ALCOHOLIC INTOXICATION AT THE BACKGROUND OF AUTOIMMUNE NEPHRITIS ON CARDIOVASCULAR MANIFESTATIONS IN RATS

Zemlyanoy V. M.¹, Brin V. B.^{1,2}, Kabisov O. T.², Sokolovsky N. V.¹, Chetoeva D. A.¹

¹ North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russian Federation

² Institute of Biomedical Investigation, Vladikavkaz Scientific Center of Russian Academy of Sciences, Russian Federation

Изучены особенности изменения функций сердечно-сосудистой системы и гистологические характеристики сердца при хронической интоксикации этанолом на фоне аутоиммунного нефрита. Экспериментальную хроническую алкогольную интоксикацию получали введением внутривентрикулярно через зонд 40 % раствора этанола в дозе 3,0 г/кг веса животного в течение 30 дней и ежедневным введением через зонд раствора амида изовалериановой кислоты из расчета 500 мг/кг. Экспериментальный аутоиммунный нефрит у крыс получали однократным подкожным введением раствора полного адьюванта Фрейнда с одинаковым объемом гомогенизированной массы коркового вещества почки. При чрезмерном и длительном поступлении в организм экзогенного этанола на фоне аутоиммунного нефрита развивалась артериальная гипертензия и снижалась насосная функция сердца. Морфологическая картина сердца выявила исчезновение поперечной исчерченности, признаки дистрофии в виде очаговой и диффузной жировой инфильтрации и липофусциноза. Обнаруживались множественные очаги фиброза разной величины с преимущественно периваскулярной локализацией, имели место признаки дисциркуляторных расстройств в виде застойно-гемостатического полнокровия и плазматического пропитывания.

Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация, аутоиммунный нефрит, гемодинамика

The features of the functions of the cardiovascular system and the pathological and histological characteristics of the heart in chronic alcohol intoxication against the background of autoimmune nephritis were studied. Experimental chronic alcohol intoxication was obtained by intragastric administration through a probe of 40 % ethanol solution at a dose of 3.0 g/kg of animal weight for 30 days and daily administration through a probe of isovaleric acid amide solution at the rate of 500 mg/kg. Experimental autoimmune nephritis in rats was obtained by a single subcutaneous injection of a solution of Freund's complete adjuvant with the same volume of a mixture of a homogenized mass of renal cortex. With excessive and prolonged intake of exogenous ethanol into the body against the background of autoimmune nephritis, arterial hypertension developed and the pumping function of the heart decreased. The morphological picture of the heart revealed the disappearance of transverse striation, signs of dystrophy in the form of focal and diffuse fat infiltration, and lipofuscinosis. Multiple foci of fibrosis of different sizes with predominantly perivascular localization were detected, there were signs of dyscirculatory disorders in the form of congestive venous fullness and plasma impregnation.

Keywords: chronic alcohol intoxication, autoimmune nephritis, hemodynamics

Для цитирования: Земляной В. М., Брин В. Б., Кабисов О. Т., Соколовский Н. В., Четоева Д. А. ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА ФОНЕ АУТОИММУННОГО НЕФРИТА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У КРЫС. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(1):68-71. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17018>

For citation: Zemlyanoy V. M., Brin V. B., Kabisov O. T., Sokolovsky N. V., Chetoeva D. A. EFFECT OF EXPERIMENTAL CHRONIC ALCOHOLIC INTOXICATION AT THE BACKGROUND OF AUTOIMMUNE NEPHRITIS ON CARDIOVASCULAR MANIFESTATIONS IN RATS. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(1):68-71. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17018> (In Russ.)

САД – среднее артериальное давление
СИ – сердечный индекс
УИ – ударный индекс

УПСС – удельное периферическое сосудистое сопротивление
ЧСС – частота сердечных сокращений

Как острая, так и хроническая интоксикация этанолом продолжает оставаться медико-социальной проблемой и занимает важное место в картине общей заболеваемости. По данным общественных организаций, 9 % от всех случаев смертности лиц молодого возраста связаны со злоупотреблением алкоголем, что составляет более 320 тысяч человек в год [1, 2]. Длительная интоксикация организма этанолом неизбежно приводит к нарушению функционирования большинства органов, включая сердечно-сосудистую систему, что проявляется снижением сократительной способности сердечной мышцы, появлением межклеточного и внутриклеточного отека в миокарде, нарушением сократительной его способности, проводимости и автоматизма [3–5].

Наряду с этим летальность от заболеваний почек занимает 12-е место от всех причин летальных исходов и 17-е по утрате трудоспособности [6, 7]. Изучение патологии аутоиммунного нефрита осложняется отсутствием достоверных статистических данных ввиду сложностей в изучении патогенеза нефропатий иммуноопосредованного генеза, а также малого количества исследований, что оставляет открытым вопрос экспериментального изучения данной патологии [8, 9].

Цель исследования – изучение сердечно-сосудистых эффектов хронической алкогольной интоксикации на фоне аутоиммунного нефрита.

Материал и методы. В работе были задействованы самцы крыс линии Вистар массой 200–300 г, разделенные на 6 равных экспериментальных групп (n=60): 1) интактные экспериментальные животные; 2) в течение 30 дней интрагастрально вводился 40 % этанол в дозе 3,0 г/кг; 3) в течение 30 дней внутривенно вводился раствор ингибитора алкогольдегидрогеназы – амида изовалериановой кислоты в дозе 500 мг/кг; 4) парентерально однократно по 0,2 мл в пять мест вводился раствор полного адьюванта Фрейнда с одинаковым объемом смеси гомогенизированной массы коркового вещества почки (модель аутоиммунного нефрита) [10]; 5) интрагастрально вводился раствор амида изовалериановой кислоты в дозе 500 мг/кг вместе с 40 % этанолом в дозе 3,0 г/кг ежедневно в течение месяца (модель хронической алкогольной интоксикации); 6) группа с совместным моделированием хронической алкогольной интоксикации и моделью аутоиммунного нефрита.

В ходе исследования экспериментальным животным был обеспечен классический пищевой рацион, беспрепятственный доступ к воде и пище, поддерживалась естественная освещенность лабораторного помещения. Определение гемодинамических показателей проводилось путем вивисекции. Все инвазивные и неинвазивные манипуляции осуществлялись под тиопенталовым наркозом, в дозе 20 мг/100 г массы тела.

В процессе исследований регистрировали: АД – посредством катетеризации бедренной артерии. Антикоагулянт прямого действия, предварительно разведенный в физиологическом растворе, заполнял катетер и подсоединялся к дифференциальному электроманометру «DDA» (Россия). С помощью многока-

нальной измерительной системы производилась регистрация показателей. Сердечный выброс определяли методом терморазведения, используя принцип Стюарта – Гамильтона.

Вычисление среднего артериального давления (САД) производили по общепринятой формуле Хикема; по специальным формулам рассчитывались СИ, УИ и УПСС.

Микропрепараты тканей сердца и почек готовили по специальной методике получения гистологических срезов, с фиксированием в 10 % нейтральном формалине, заливкой их в парафин и выполнением срезов 4–5 микрон. Окраска полученных срезов производилась по методике Эрлиха. Изучение препаратов проводилось при помощи электронного микроскопа под увеличением 40×100×400.

Критерий Шапиро – Уилка ($W_{\phi} > W_m$) использовался для определения нормальности распределения. В статистической обработке результатов применялся U-критерий (Манна – Уитни). Значимость функций оценивали при уровне достоверности $p < 0,05$ (программа GraphPad Prism 7).

Результаты и обсуждение. Во 2, 3 и 4 группах контроля у экспериментальных животных не происходило достоверных изменений параметров гемодинамики от фоновых значений. В группе 5 и 6 соответственно с воспроизведением модели хронической алкогольной интоксикации и при совместном моделировании аутоиммунного нефрита и хронической алкоголизации наблюдались выраженные изменения показателей системной гемодинамики по сравнению с фоновой группой экспериментальных крыс. Была выявлена тенденция к повышению САД в группе с моделированием хронической алкогольной интоксикации и достоверное его увеличение ($p \leq 0,01$) в группе животных с хронической интоксикацией этанолом с сопутствующим аутоиммунным нефритом, что связано с возрастанием УПСС при снижении СИ (табл.).

Повышение УПСС является основным фактором, ведущим к увеличению АД при интоксикации этанолом. Снижение СИ и УИ является следствием отрицательных изменений структурно-функционального состояния сердечной мышцы, что, видимо, было связано с наличием у этанола и его метаболитов выраженного кардиотоксического влияния. Самым токсичным из метаболитов этанола является аце-

Таблица
Гемодинамические показатели крыс в условиях хронической интоксикации этанолом на фоне аутоиммунного нефрита ($M \pm m$)

Группа	САД	ЧСС	Сердечный индекс (мл/100 г)	Ударный индекс (мл/100 г)	УПСС, усл. ед.
Контроль	101±1	386±5	52,84±1,02	0,137±0,003	1,53±0,02
2	103±2	397±6	51,42±0,75	0,138±0,002	1,49±0,02
3	99±1	374±4	52,27±0,64	0,143±0,003	1,45±0,05
4	104±2	381±4	53,29±0,53	0,140±0,003	1,55±0,03
5	105±3	398±5	51,00±0,52	0,131±0,002	1,61±0,03*
6	109±2**	375±6	48,80±0,62**	0,127±0,001**	1,77±0,04**

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

тальдегид, индуцирующий кардиосклероз, нарушения ритма сердца и гипертрофию миокарда через активацию ренин-ангиотензин-альдостероновую системы [10,11]. Ввиду использования нами ингибитора алкогольдегидрогеназы этанол оказывает прямое токсическое влияние на органы-мишени, также долгое время сохраняется умеренно высокий уровень высокотоксичного ацетальдегида.

Возникновение нарушений, вызываемых аутоиммунным нефритом (группа 4), подтверждает морфологическая картина тканей почек, которая носит характер мембранопролиферативного гломерулонефрита (рис. 1). Микроскопически выявлено утолщение базальной мембраны клубочков, вероятнее всего, за счет отложения в ней иммунных комплексов, пролиферация мезангия, расширение мочевых пространств и воспалительная инфильтрация. Из-за пролиферации клеток часть клубочков имела псевдодольчатую структуру. В капиллярах клубочков определялись эритроцитарные столбики по типу сладж.

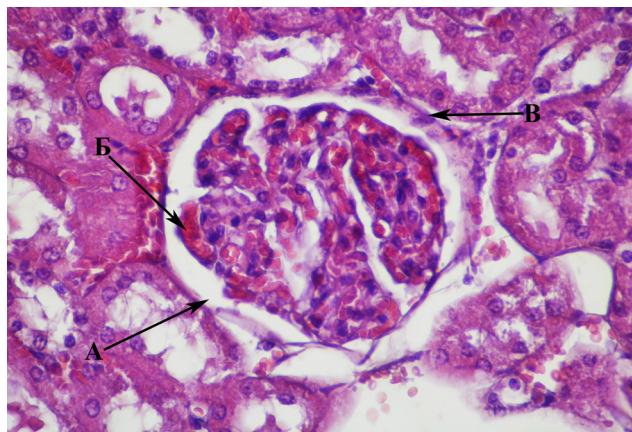


Рис. 1. Ткань почек на фоне аутоиммунного нефрита. Окр. эозином и гематоксилином. х400. А – расширение мочевых пространств; Б – эритроцитарные столбики по типу сладж; В – утолщение базальной мембраны клубочков

Морфологические изменения в сердце при хронической алкогольной интоксикации на фоне аутоиммунного нефрита носили выраженный характер, что подтверждалось данными гистологических исследований. Макроскопические изменения в сердце характеризовались отложением жировой клетчатки под эпикардом, увеличением размеров, преимущественно за счет дилатации правых отделов, особенно правого предсердия. На разрезе миокард тусклый, бледный.

На гистологических срезах размеры миоцитов варьировали в значительной степени, в части из них отмечалось исчезновение поперечной исчерченности, фрагментация кардиомиоцитов, признаки дистрофии в виде очаговой и диффузной жировой инфильтрации и липофусциноза (рис. 2). Выявлялись множествен-

ные очаги фиброза разной величины с преимущественно периваскулярной локализацией. Имели место признаки дисциркуляторных расстройств в виде застойного венозного полнокровия и плазматического пропитывания.

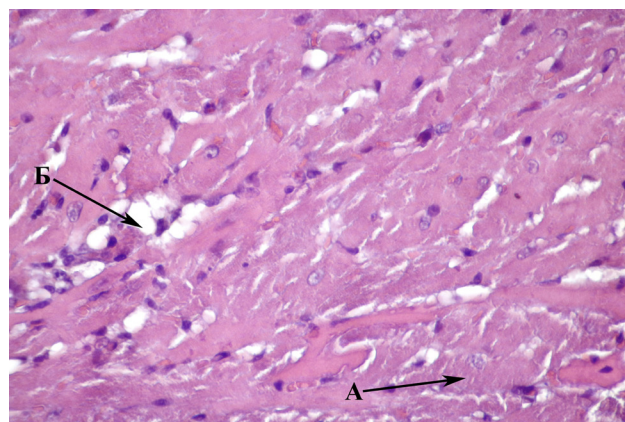


Рис. 2. Ткань сердца при хронической алкогольной интоксикации на фоне аутоиммунного нефрита. Окр. эозином и гематоксилином. х400. А – исчезновение поперечной исчерченности, фрагментация кардиомиоцитов; Б – очаговая и диффузная жировая инфильтрация

Проведенные исследования подтверждают роль хронической алкогольной интоксикации в провоцировании патологии сосудов и сердца с развитием артериальной гипертензии, снижением СИ и УИ, увеличением УПСС как отражение увеличения сосудистого окислительного стресса через экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота, индуцибельной синтазы оксида азота и металлопротеиназ [10, 12]. Этот же механизм опосредует индуцированный этанолом окислительно-восстановительный дисбаланс и повышенную регуляцию воспалительных цитокинов в почках на фоне экспериментального аутоиммунного нефрита [13, 14], что в итоге проявляется морфологической картиной тканей сердца с исчезновением поперечной исчерченности, выраженными признаками дистрофии, диффузной жировой инфильтрацией, очагами фиброза, признаками дисциркуляторных расстройств.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют в пользу существенного потенцирования кардиотоксических эффектов хронической интоксикации этанола на фоне патологии почек аутоиммунного характера.

Информированное согласие. Эксперименты выполнены в соответствии с принципами гуманности (директивы Европейского союза 2010/63/EU), Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003) и положительным заключением этического комитета.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Neufeld M., Bunova A., Gornyi B., Ferreira-Borges C., Gerber A. [et al.]. Russia's National Concept to Reduce Alcohol Abuse and Alcohol-Dependence in the Population 2010–2020: Which Policy Targets Have Been Achieved? *Int. J. Environ. Res. Publ. Health*. 2020;17(21):8270. <https://doi.org/10.3390/ijerph17218270>
2. Penina O. Alcohol-Related Causes of Death and Drinking Patterns in Moldova as Compared to Russia and Ukraine. *Eur. J. Popul.* 2017;33(5):679-700. <https://doi.org/10.1007/s10680-017-9450-4>
3. Obad A., Peeran A., Little J. I., Haddad G. E., Tarzami S. T. Alcohol-Mediated Organ Damages: Heart and Brain. *Front. Pharmacology*. 2018;9:81. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00081>
4. Sarafian D., Charrière N., Maufrais C., Montani J. P. Cardiovascular and Orthostatic Responses to a Festive Meal Associated With Alcohol in Young Men. *Front. Physiology*. 2019;10:1183. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01183>
5. VanWagner L. B., Ning H., Allen N. B. Alcohol Use and Cardiovascular Disease Risk in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1260-1272. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.08.012>

6. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. *Lancet*. 2020;395(10225):709–733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
7. Burgos-Calderon R., Depine S. A., Aroca-Martinez G. Population Kidney Health. A New Paradigm for Chronic Kidney Disease Management. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(13):6786. <https://doi.org/10.3390/ijerph18136786>
8. Yagil Y., Levi-Varadi R., Yagil C. Genomic Research in Rat Models of Kidney Disease. *Methods Mol. Biol.* 2019;2018:287–307. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9581-3_14
9. Pusey C. D., Holland M. J., Cashman S. J., Sinico R. A., Lloveras J. J. [et al.]. Experimental autoimmune glomerulonephritis induced by homologous and isologous glomerular basement membrane in Brown-Norway rats. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1991;6(7):57–65. <https://doi.org/10.1093/ndt/6.7.457>
10. El-Mas M. M., Abdel-Rahman A. A. Role of Alcohol Oxidative Metabolism in Its Cardiovascular and Autonomic Effects. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019;1193:1–33. https://doi.org/10.1007/978-981-13-6260-6_1
11. Brandt M., Wenzel P. Alcohol puts the heart under pressure: Acetaldehyde activates a localized renin angiotensin aldosterone system within the myocardium in alcoholic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2018;257:220–221. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.037>
12. Ceron C. S., do Vale G. T., Simplicio J. A., Ricci S. T., De Martinis B. S. [et al.]. Chronic ethanol consumption increases vascular oxidative stress and the mortality induced by sub-lethal sepsis: Potential role of iNOS. *Eur. J. Pharmacol.* 2018;825:39–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.02.008>
13. Tirapelli L. F., Martins-Oliveira A., Batalhão M. E., Tirapelli D. P., Carnio E. C. [et al.]. Ethanol consumption increases the expression of endothelial nitric oxide synthase, inducible nitric oxide synthase and metalloproteinases in the rat kidney. *J. Pharm. Pharmacol.* 2012;64(1):68–76. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01396.x>
14. da Silva C. B. P., Ceron C. S., Mendes A., De Martinis B., de Castro M. M., Tirapelli C. R. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) mediates ethanol-induced redox imbalance and up-regulation of inflammatory cytokines in the kidney. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2021. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2021-0108>

Поступила 13.05.2021

Сведения об авторах:

Земляной Владлен Михайлович, аспирант; тел.: 89888354521; e-mail: zemlyanoy.vlad@bk.ru

Брин Вадим Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии; тел.: 89188261559; e-mail: vbbrin@yandex.ru

Кабисов Олег Тасолтанович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник; тел.: 89188365911; e-mail: outsource15@mail.ru

Соколовский Николай Валерьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии с судебной медициной; тел.: 89188202423; e-mail: patanatom.skmmc@mail.ru

Четоева Диана Артуровна, студентка; тел.: 89289326655; e-mail: lira1941@mail.ru

© Е. Г. Дмитриева, 2022

УДК 611.132.2

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17019>

ISSN – 2073-8137

ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ИНТРАМУРАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ ВЕТВЕЙ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ И МОСТИКОВ МИОКАРДА В СЕРДЦЕ ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА

Е. Г. Дмитриева

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург,
Российская Федерация

CHARACTERISTIC OF MORPHOMETRIC PARAMETERS OF INTRAMURAL CORONARY ARTERIES AND MYOCARDIAL BRIDGES IN THE ADULT HUMAN HEART

Dmitrieva E. G.

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

На 60 препаратах сердца людей второго периода зрелого и пожилого возраста, умерших от причин, не связанных с патологией сердца и его сосудов, гистологическим методом изучены характеристики морфометрических параметров мостиков миокарда и расположенных под ними интрамуральных отделов ветвей венечных артерий. Установлены диапазоны их индивидуальной изменчивости. Выявлены корреляционные взаимосвязи между толщиной мостиков миокарда, шириной периваскулярного пространства и величиной наружного диаметра интрамурального отдела артерии. Предложено новое определение мостиков миокарда. Полученные данные могут быть использованы для оптимизации хирургической тактики при проведении открытых и эндоваскулярных вмешательств на венечных артериях при наличии мостиков миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: сердце, венечные артерии, мостики миокарда