

На правах рукописи

Соколовский Николай Валерьевич

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ АМИЛОИДОЗ КАРДИОПАТИЧЕСКОГО ТИПА.  
МОДЕЛИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА**

14.03.03.- патологическая физиология

**Автореферат**

диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Владикавказ – 2014**

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России).

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность проблемы.**

Многообразие гипотез и теорий патогенеза амилоидоза, распространенность амилоидного поражения сердца, приводящего в большинстве случаев к смерти, свидетельствуют об актуальности проблемы и диктуют необходимость экспериментальных исследований с созданием моделей кардиопатического амилоидоза.

Несмотря на достигнутые успехи в изучении этиологии и патогенеза формирования амилоидных фибрилл эффективные средства для лечения и профилактики амилоидоза по настоящее время не найдены, в связи с чем, проблема поиска ингибиторов фибриллогенеза остается достаточно актуальной. Поэтому, применение антиоксидантных средств для профилактики экспериментальной модели амилоидоза вызывает все больший интерес у исследователей.

Принимая во внимание полученный положительный профилактический эффект от применения янтарной кислоты у хомяков с экспериментальной амилоидной нефропатией (Пухова И.У., Брин В.Б., Козырев К.М., 2009), было принято решение изучить возможное влияние янтарной кислоты на фоне модели кардиопатического типа системного амилоидоза у старых крыс.

Из литературных источников известно о препарате ацизол, который уменьшает потребность тканей и органов в кислороде, что повышает их устойчивость к гипоксии, в том числе и при отравлении продуктами метаболизма (Брин В.Б. и др., 2008; Ильяшенко К.К. и др., 2010; Полозова Е.В., Шилов В.В., Радионов И.А., 2010; Баринов В.А. и др., 2011; Зайцева М.А., 2011; Кисиева З.А., Брин В.Б., Козырев К.М., 2014).

Учитывая указанные универсальные протекторные механизмы действия, можно предположить возможность эффективного влияния янтарной кислоты и ацизола на некоторые патогенетические механизмы амилоидогенеза, в частности на трансформацию клеточных элементов макрофагально-эндотелиальной системы в амилоидобласты (Серов В.В., Шамо́в И.А., 1977;

Серов В.В., 1995; Заалишвили Т.В., 2005; Cohen A.S., 2000). С другой стороны, протекторное воздействие ацизола и янтарной кислоты на проницаемость сосудов должно способствовать снижению выхода плазменных белковых агрегатов, входящих в состав амилоидных фибрилл при их формировании.

Все вышеизложенное диктует целесообразность изучения возможности применения ацизола и янтарной кислоты отдельно и в их сочетании для коррекции нарушений при кардиопатическом типе системного амилоидоза.

**Целью исследования** явилось изучение модели кардиопатического амилоидоза, а также возможности применения ацизола и янтарной кислоты отдельно и в их сочетании для коррекции нарушений при кардиопатическом типе системного амилоидоза.

**Задачи исследования.** Чтобы достичь указанной цели, в работе решались следующие задачи:

1. Создание модели экспериментального системного кардиопатического типа амилоидоза у старых крыс путем однократного введения амилоидогена в виде равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адъюванта Фрейнда.

2. Создание модели экспериментального системного кардиопатического типа амилоидоза у старых крыс путем однократного введения амилоидогена в виде смеси, состоящей из нативного яичного альбумина (40%), адъюванта Фрейнда (40%) и гомогената миокарда крыс (20%).

3. Функционально–морфологическая оценка полученных моделей амилоидоза.

4. Изучение патофизиологических и гистоструктурных изменений у старых крыс, получавших янтарную кислоту и ацизол как по отдельности, так и в комплексе, начиная с первого дня моделирования амилоидоза.

**Личный вклад автора:** Автором самостоятельно выполнена экспериментальная часть работы, математическая и статистическая обработка данных, подготовлены основные публикации, написана диссертация.

**Научная новизна.** Разработан метод моделирования генерализованного амилоидоза путем однократного введения старым крысам равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда из расчета по 0,2 мл в пять точек инъекций (в паховые и подмышечные области слева и справа, а также внутривентриально). Впервые разработан метод получения модели системного кардиопатического амилоидоза путем однократного введения старым крысам смеси, состоящей из нативного яичного альбумина (40%), полного адьюванта Фрейнда (40%), и гомогената миокарда крыс (20%) в аналогичные 5 точек инъекций. Обе модели проявляются системным амилоидозом с преимущественным поражением сердца, почек, печени, селезенки, однако, в модели с добавлением гомогената миокарда крыс к амилоидогену, амилоидная альтерация тканей сердца была более выражена. Выявлены особенности развития амилоидоза сердца, сопровождающегося изменениями основных показателей гемодинамики.

Установлено, что применение ацизола, янтарной кислоты и их сочетания уменьшает изменения показателей гемодинамики. Уменьшается выраженность патогистологических изменений в почках, сердце, печени, селезенке.

По теме диссертационной работы, на основании результатов исследования получено 2 патента на изобретения № 2530758 от 15.08.2014 и № 2531139 от 20.08.2014г. Федерального института промышленной собственности, также еще одна заявка на изобретение находится в стадии рассмотрения (№ 2013155856 от 16.12.2013г).

**Научно–практическая значимость работы.** Исследование носит экспериментальный характер. Полученные результаты относятся к области фундаментальных знаний, так как позволяют раскрыть некоторые механизмы патогенеза амилоидоза сердечнососудистой системы и разработать новые способы его профилактики и лечения. Результаты исследования свидетельствуют о наличии положительного профилактического влияния ацизола и янтарной кислоты на формирование модели экспериментального

кардиопатического амилоидоза, что расширяет возможности коррекции амилоидоза и более детального изучения вопросов этиопатогенеза.

Данные полученные в ходе исследования могут служить в качестве базовых знаний и быть рекомендованными для разработки способов профилактики и лечения амилоидоза не только в эксперименте, но и в клинической практике после апробации. Полученные результаты могут быть использованы в процессе изучения функциональных и морфологических основ стромально-сосудистых белковых дистрофий на кафедрах патологической физиологии, патологической анатомии и кардиологии медицинских вузов.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

Однократное введение старым крысам равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда из расчета по 0,2 мл в 5 точек инъекции – внутрибрюшинно, а также в паховые и подмышечные области слева и справа, вызывает экспериментальный генерализованный кардиопатический амилоидоз.

Однократное введение старым крысам смеси, состоящей из нативного яичного альбумина (40%), полного адьюванта Фрейнда (40%) и гомогената миокарда крыс (20%) из расчета по 0,2 мл в 5 точек инъекций также сопровождается развитием системного амилоидоза с преимущественным поражением сердца. Изменения в других изучаемых органах при данной модели выражены в меньшей степени.

Профилактическое применение ацизола и янтарной кислоты по отдельности и в комбинации способствует частичному восстановлению показателей системной гемодинамики и уменьшению выраженности гистоструктурных признаков поражения миокарда.

### **Апробация диссертационной работы**

Материалы исследований доложены и обсуждались на Leiden international medical conference: Key to the Future, проходившей в г. Лейден, Нидерланды с 13 по 17 марта 2013г, а также на 11-й юбилейной научной сессии «Актуальные

проблемы медицины» посвященной 75-летию Северо-Осетинской Государственной медицинской академии, проходившей 1.10.2014 в г. Владикавказ.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материал и методы исследования.** Опыты проводились на 200 крысах-самцах линии Вистар массой 330-380г. С учетом влияния возрастных сдвигов в обменных процессах, для экспериментов отбирались старые особи самцы (возраст 18-24 месяца), ткани которых находятся в состоянии естественной сенильной брадитрофии. Опытные животные в период исследований содержались на стандартном рационе в условиях свободного доступа к пище и воде. Световой режим – естественный.

Эксперименты были поставлены в 10 сериях опытов. Одна из моделей амилоидоза создавалась однократным введением равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда в дозе по 0,2 мл в пять точек инъекций (подкожно в подмышечные и паховые области слева и справа и внутрибрюшинно). Вторую модель создавали, используя смесь нативного яичного альбумина (40%), полного адьюванта Фрейнда (40%), и гомогената миокарда крыс (20%), которую вводили однократно в дозе по 0,2 мл в пять точек.

Ацизол (3 % раствор из расчета 0,1 мл/100г массы тела) вводили интрагастрально - через зонд в желудок ежедневно в течение 2-х месяцев; янтарную кислоту (в дозе 1,5 ммоль/кг) растворяли в дистиллированной воде, полученный раствор вводили внутривентрикулярно с помощью зонда ежедневно в течение 60 дней; при сочетанном применении ацизола и янтарной кислоты препараты вводились аналогичным способом в тех же дозировках по очереди через день.

Основные показатели гемодинамики во всех сериях опытов исследовались через 60 дней от начала эксперимента. Под тиопенталовым наркозом, в дозе 20 мг/100 г массы тела, во всех группах животных инвазивно измерялось среднее артериальное давление (САД), сердечный индекс (СИ),

ударный индекс (УИ), удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС) и частота сердечных сокращений, после чего животные забивались для проведения морфологического исследования.

Все исследования с использованием экспериментальных животных выполнялись с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации, в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием экспериментальных животных» (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 267).

Для гистологических исследований производилось фиксирование тканей в 10% нейтральном формалине, далее производилась заливка в парафин, после чего на санном микротоме готовились срезы толщиной 5–6 микрон. Окрашивание микропрепаратов производилась гематоксилином и эозином, а для идентификации амилоида – конго-красным. Срезы изучались в световом микроскопе Leica DM500 при увеличении  $\times 400$ ,  $\times 600$  с применением методики поляризационной микроскопии.

### **Методики определения системной гемодинамики**

Измерение среднего артериального давления (САД) производилось при помощи электроманометра ДДА через вводимый в правую бедренную артерию пластиковый катетер, заполненный 10% раствором гепарина. Регистрация данных проводилась на мониторе МХ–04 с распечаткой данных на принтере Epson LX – 1050+.

Измерение минутного объема крови (МОК) производилась методом термодилуции с регистрацией кривых терморазведения на самописце ЭПП–09.

Сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС) рассчитывались по формулам.

Для статистической обработки полученных данных использовались параметрический метод сравнения средних величин с помощью  $t$ -критерия

Стьюдента. Обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica 8.0» и программ «GraphPad Prism 5.04, Microsoft Excel 2003».

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

При изучении показателей гемодинамики у животных, получавших в качестве амилоидогена равнодолевую смесь нативного яичного альбумина в сочетании с полным адьювантом Фрейнда, относительно интактной группы животных, отмечалось достоверное снижение показателей сердечного и ударного индексов, а также повышение удельного периферического сосудистого сопротивления, при этом показатели среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений значимо не изменялись.

Гистологически, в этой группе животных, в миокарде выявлены белковая и жировая дистрофии, исчезновение поперечной исчерченности, набухание, гомогенизация отдельных групп кардиомиоцитов, фрагментация и распад отдельных кардиомиоцитов, очаговая конгофилия. Местами отмечались очаги фибриноидного некроза и дегенеративные изменения стромально-сосудистых структур. Обнаруживались признаки мукоидного и фибриноидного набухания, очаговое разрыхление и гомогенизация волокнистых элементов интерстиция миокарда. В сердечной мышце выявлены дистрофические и некробиотические изменения сосудов микроциркуляторного русла в виде застойной гиперемии, плазматического пропитывания стенок микрососудов, периваскулярного отека, склероза отдельных участков, гиалиноза просвета терминальных фрагментов микрососудистой сети. Во всех указанных отделах системы микроциркуляции, начиная с артериол, отмечена выраженная конгофилия стенок и периваскулярных пространств.

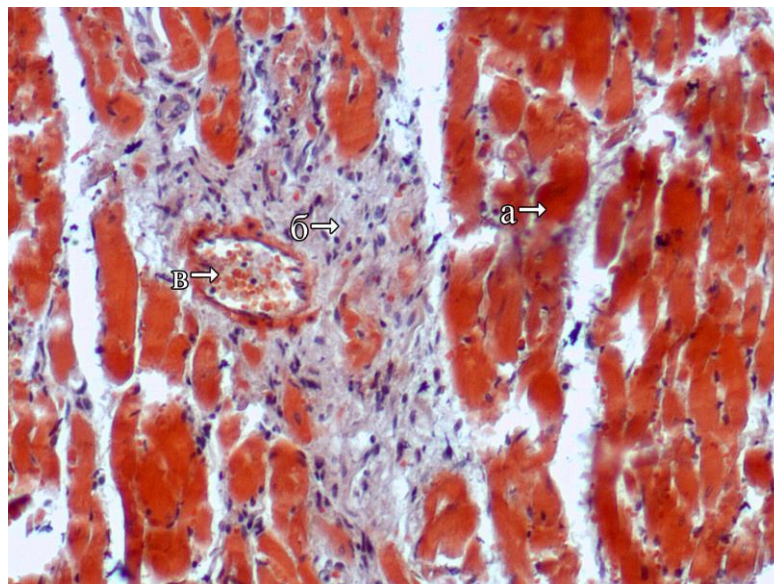
Подтверждением генерализации процесса служит отложение амилоида в селезенке, в почках толстой кишке, деснах и в легких.

Таким образом, результаты гистоструктурного исследования сердца, легких, печени, селезенки, почек, толстой кишки и десен экспериментальных

животных подтверждают возможность получения модели генерализованного экспериментального амилоидоза предложенным нами способом.

Спустя 60 дней после однократного введения экспериментальным животным амилоидогена, состоящего из нативного яичного альбумина (40%), адьюванта Фрейнда (40%) и гомогената миокарда крыс, были выявлены достоверные изменения показателей гемодинамики в виде снижения сердечного и ударного индексов, а также увеличения значений удельного периферического сосудистого сопротивления. При анализе показателей частоты сердечных сокращений, а также среднего артериального давления между амилоидной и интактной группами, достоверных изменений не выявлено.

Морфологически у старых крыс с моделью экспериментальной амилоидной кардиопатии, в миокарде выявлялись альтеративные изменения в виде липопротеидной дезинтеграции органоспецифических структур, нивелирования характерной поперечной исчерченности, крупноочаговой гомогенизации кардиомиоцитов с признаками выраженной конгофилии. Визуализировались участки дегенеративно измененных соединительнотканых и сосудистых элементов, которые перемежались со свежими очагами мукоидной и фибриноидной альтерации, разрыхлением и гомогенизацией волокнистых структур миокарда. Циркуляторные изменения сосудов микроциркуляторного русла были представлены выраженной застойной гиперемией, плазматическим пропитыванием, значительным периваскулярным отеком терминальных фрагментов микрососудистой сети. В отличие от модели без применения гомогената миокарда крыс, в участках каскада альтеративных изменений, отмечались признаки слабой активации иммунокомпетентных клеточных элементов (рис.1).



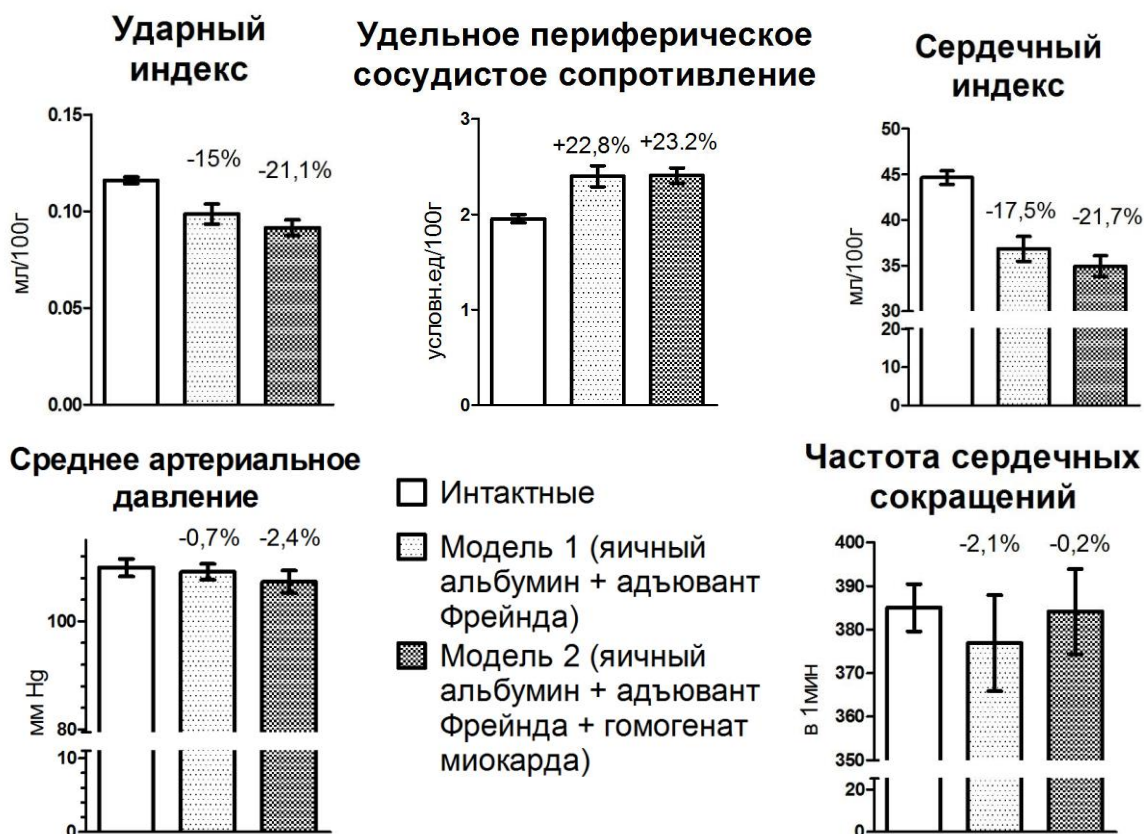
**Рисунок 1. Миокард.** Исчезновение поперечной исчерченности и гомогенизация кардиомиоцитов с признаками выраженной конгофилии (а) у крыс с моделью амилоидоза, вызванной смесью с гомогенатом ткани миокарда. Участки дегенеративно измененных соединительнотканых и сосудистых элементов (б). Выраженная застойная гиперемия (в). Окраска конго-красным (X 600).

Патоморфологические и иммунопатологические изменения в печени, десне, селезенке, почках, толстой кишке при этой модели были менее по сравнению с тяжестью и глубиной поражения сердца, что вероятнее всего, объясняется усилением влияния гомогената миокарда в качестве одного из ключевых патогенетических факторов развития кардиопатического типа системного амилоидоза.

При сравнении показателей гемодинамики через 60 дней после введения амилоидогена у животных с моделями амилоидной кардиопатии (рис.2) были выявлены тенденции статистически значимых отличий. Отмечалось достоверное снижение значений сердечного индекса относительно интактной группы, причем в группе с добавлением гомогената миокарда крыс снижение показателей носило более выраженный характер.

Статистически значимо снижался ударный индекс в обеих группах с экспериментальными моделями амилоидной кардиопатии относительно интактной группы. При этом в группе животных, получавших яичный

альбумин в сочетании с адъювантом Фрейнда и гомогенатом миокарда, степень редукции исследуемого показателя была более интенсивная. Повышение уровня удельного периферического сосудистого сопротивления также было статистически достоверным, причем показатели в группах с моделями амилоидоза повышались приблизительно одинаково относительно интактных животных. Показатели среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений практически не изменялись.



**Рисунок 2.** Показатели гемодинамики между интактной группой и группами с экспериментальной моделью кардиопатического типа амилоидоза.

Более выраженные изменения гемодинамических показателей у животных в группе с моделью амилоидной кардиопатии, получавшей нативный яичный альбумин в сочетании с адъювантом Фрейнда и добавлением гомогенизированного миокарда, относительно интактной группы и модели без гомогената миокарда свидетельствуют о более глубоких альтеративных и дегенеративных изменениях в миокарде крыс, по-видимому, за счёт влияния аутоиммунного звена в патогенезе кардиопатии.

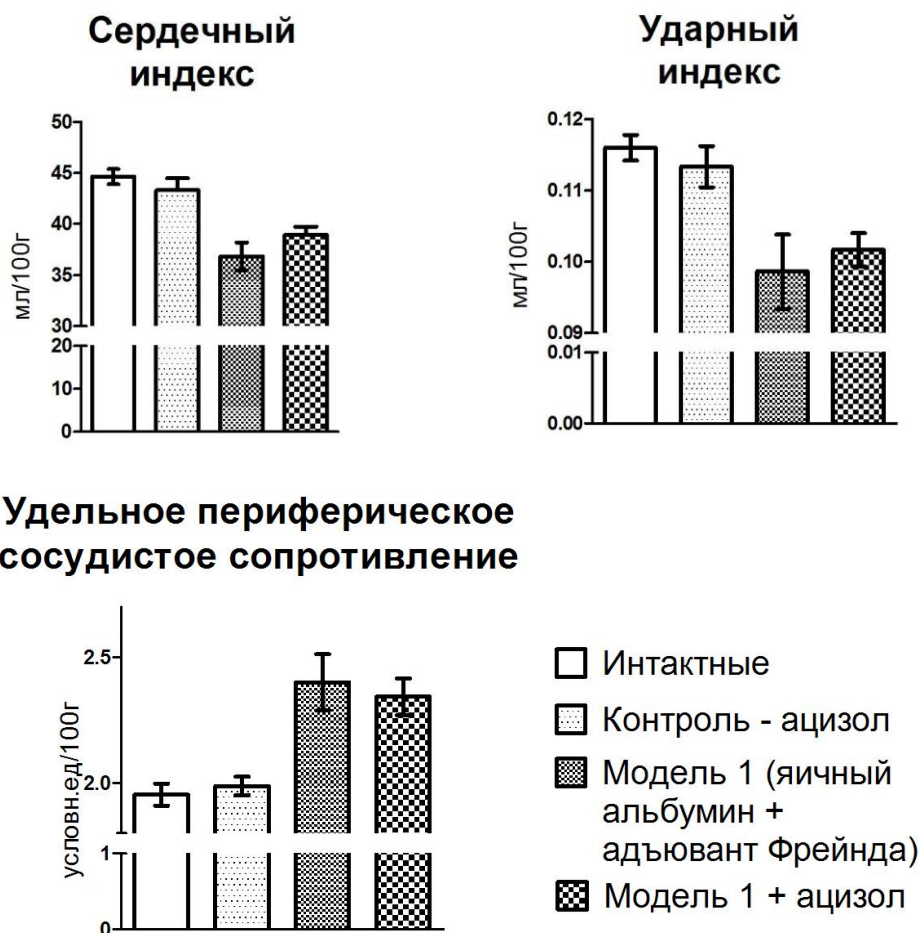
С целью профилактики амилоидной кардиопатии у крыс с моделью амилоидоза вызванной однократным введением равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда использовался ацизол, снижающий потребность тканей в кислороде, способствующий повышению устойчивости организма к гипоксии, являющийся мощным антиоксидантом и антигипоксантом с выраженным мембранопротекторным эффектом.

При анализе результатов, полученных при изучении гемодинамики у контрольных животных, получавших ацизол, показатели практически не изменялись, относительно интактной группы.

В ходе эксперимента у крыс, подвергнутых профилактическому воздействию ацизола на фоне экспериментальной модели амилоидной кардиопатии, вызванной однократным введением равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда, показатели среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений в ходе эксперимента существенно не менялась.

Величина сердечного индекса на фоне профилактики ацизолом, хотя и была достоверно ниже, чем у интактных животных, но становится значимо большей по сравнению с крысами амилоидной группы. Выявлена тенденция к повышению показателей ударного индекса в группе профилактики относительно группы с моделью амилоидоза. Изменения данных удельного периферического сосудистого сопротивления заключались в достоверном повышении показателей относительно интактной и контрольной групп, и незначительном снижении относительно модели (рис. 3).

У группы животных с проводимой профилактикой ацизолом на фоне экспериментальной модели кардиопатического типа амилоидоза, вызванного однократным введением гомогената миокарда крыс и смеси нативного яичного альбумина в сочетании с полным адьювантом Фрейнда, показатели сердечного и ударного индексов были статистически достоверно ниже, чем у контрольных и интактных животных, однако также достоверно они были выше, чем у крыс с моделью амилоидоза (рис. 4).



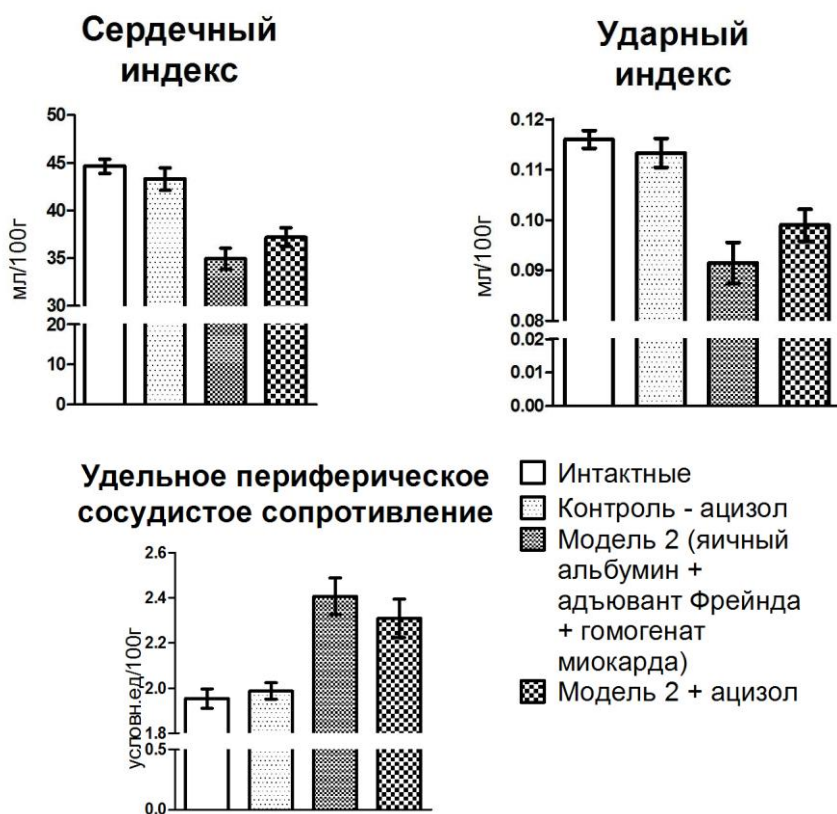
**Рисунок 3.** Показатели гемодинамики у крыс интактной, амилоидной (яичный альбумин и адъювант Фрейнда), контрольной групп и группой с экспериментальной профилактикой ацизолом.

Значения удельного периферического сосудистого сопротивления в группе профилактики были достоверно выше относительно интактных и контрольных животных, однако было отмечено статистически достоверное снижение, относительно крыс с моделью амилоидной кардиопатии.

Показатели частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления во всех группах практически не изменялись.

С целью профилактики экспериментальной амилоидной кардиопатии у крыс, с моделью амилоидоза, вызванного однократным введением равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адъюванта Фрейнда, использовалась янтарная кислота, которая обладает выраженным

антигипоксическим, метаболическим и антиоксидантным действием, оказывает стимулирующее и укрепляющее воздействие на иммунную систему, обладает цитопротекторным, антитоксическим действием улучшает энергетический обмен.



**Рисунок 4.** Показатели гемодинамики у крыс интактной, амилоидной (яичный альбумин + адъювант Фрейнда + гомогенат миокарда крыс), контрольной групп и группой с экспериментальной профилактикой ацизолом.

При анализе данных, полученных при изучении системной гемодинамики, выявлено отсутствие достоверно значимых изменений относительно контрольной группы, что свидетельствует о наличии положительного эффекта у янтарной кислоты лишь в условиях патологии.

При проведении профилактики янтарной кислотой экспериментальной модели амилоидной кардиопатии, вызванной однократным введением нативного яичного альбумина и полного адъюванта Фрейнда, показатели ударного и сердечного индексов были ниже, чем у интактных и контрольных животных, однако отмечалось статистически достоверное их повышение относительно группы с моделью амилоидоза (табл.1).

**Таблица.** Показатели гемодинамики у крыс интактной, амилоидной, контрольной групп и группы с экспериментальной профилактикой янтарной кислотой.

| Группа                                                                                 | Показатель     | САД        | Сердечный индекс | Ударный индекс | УПСС       | ЧСС         |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------|------------------|----------------|------------|-------------|
| Интактная                                                                              | M±m            | 109,9±1,6  | 44,65±0,73       | 0,116±0,001    | 1,954±0,04 | 385±5,42    |
| Контроль- янтарная кислота                                                             | M±m            | 111,4±2,69 | 42,77±1,28       | 0,113±0,004    | 2,09±0,06  | 367,3±5,35  |
|                                                                                        | P с интактными | >0,1       | >0,1             | >0,1           | >0,1       | >0,1        |
| Модель 1 (равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда). | M±m            | 109,1±1,46 | 36,83±1,36       | 0,099±0,005    | 2,399±0,11 | 376,9±11,03 |
|                                                                                        | P с интактными | >0,1       | <0,001           | <0,01          | <0,002     | >0,1        |
| Группа профилактики янтарной кислотой, на фоне модели генерализованного амилоидоза.    | M±m            | 106,9±1,1  | 45,109±0,6       | 0,112±0,002    | 1,99±0,02  | 377,09±6,93 |
|                                                                                        | P с интактными | >0,1       | <0,1             | <0,1           | <0,1       | >0,1        |
|                                                                                        | P с моделью    | >0,1       | >0,1             | >0,1           | >0,1       | >0,1        |

Показатели среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений в ходе эксперимента также достоверно не изменялись.

Выявлялось статистически достоверное повышение показателей удельного периферического сосудистого сопротивления у группы с профилактическим применением янтарной кислоты по сравнению с контрольной и интактной группами, в то же время показатели были достоверно ниже, чем у группы с моделью кардиопатического амилоидоза.

С целью возможного получения более выраженного профилактического эффекта на фоне модели амилоидоза у крыс, было использовано сочетание ацизола и янтарной кислоты. При этом препараты вводились интрагастрально поочередно через день на протяжении 60 дней с первого дня моделирования амилоидной кардиопатии, вызванной введением равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда.

В контрольной группе, у животных, получавших ацизол и янтарную кислоту в сочетании, изменения гемодинамики были незначительными относительно группы интактных животных.

В группе крыс, получавших с профилактической целью ацизол в сочетании с янтарной кислотой отмечалось достоверное повышение показателей ударного и сердечного индексов относительно группы с моделью экспериментального амилоидоза, вызванного однократным введением амилоидогена в виде нативного яичного альбумина и полного адъюванта Фрейнда, а также достоверное снижение показателей удельного периферического сосудистого сопротивления у группы с профилактическим введением ацизола и янтарной кислоты относительно амилоидных животных.

Значения частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления существенно не изменялись.

При проведении сравнительного анализа профилактических эффектов ацизола и янтарной кислоты было выявлено отсутствие статистически достоверного усиления профилактического эффекта при сочетанном применении ацизола и янтарной кислоты на фоне модели, вызванной однократным введением амилоидогена в виде равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адъюванта Фрейнда (рис.5).

При гистологическом исследовании внутренних органов крыс, получавших ацизол и янтарную кислоту по отдельности с целью профилактики амилоидной кардиопатии, выявлены положительные эффекты от их применения.

В миокарде (рис. 6) при применении ацизола отмечались группы кардиомиоцитов с выраженной поперечной исчерченностью и снижением конгофилии, характерной для амилоидных животных. Снижение гиперемии, плазматического пропитывания и отёка в участках появления поперечной исчерченности кардиомиоцитов было отмечено и при применении янтарной кислоты.

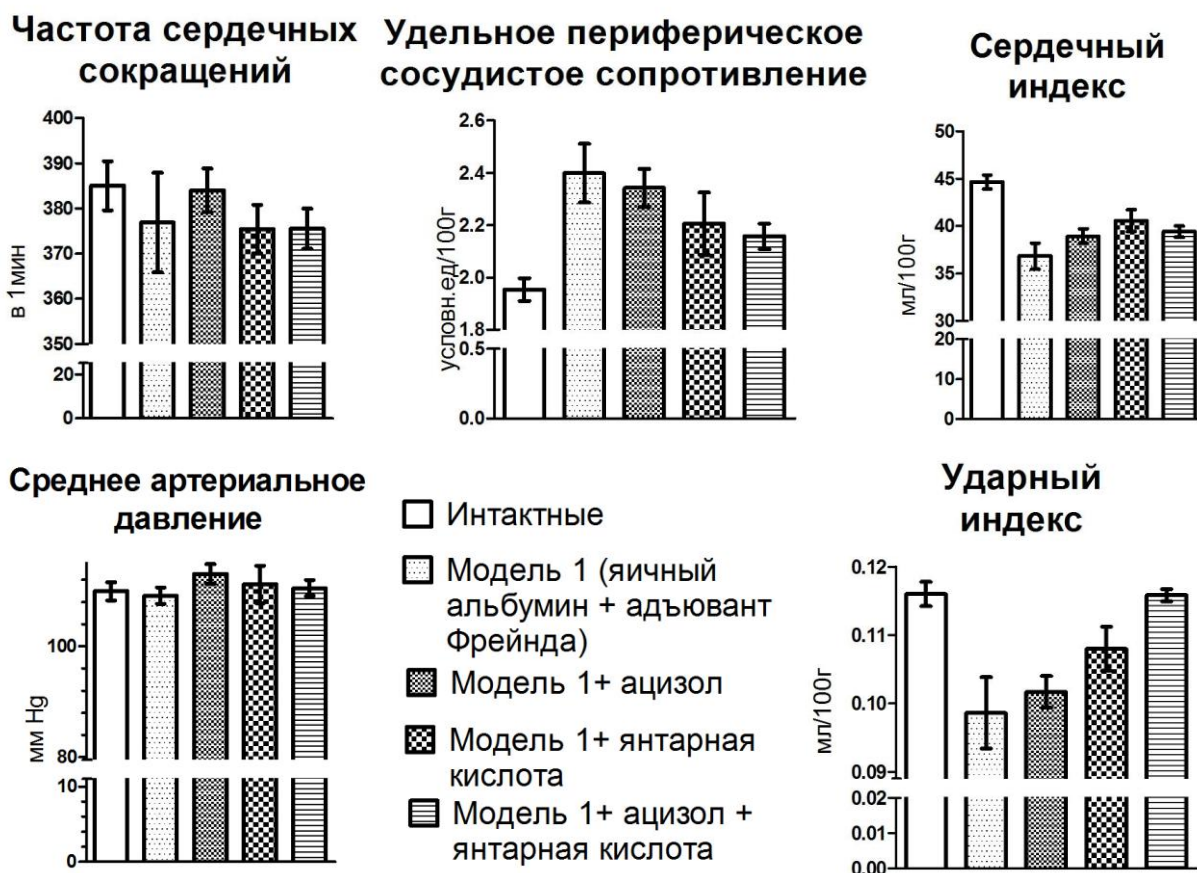


Рисунок 5. Сравнительная характеристика показателей системной гемодинамики в группах крыс, подвергшихся профилактическому воздействию ацизола и янтарной кислоты, как по отдельности, так и при их сочетании.

Наблюдались отдельные периваскулярные лимфогистиоцитарные клеточные скопления, состоящие преимущественно из лимфоцитов, плазмоцитов, эпителиоидных клеток и гистиоцитов. Имели место признаки очаговой ревазуляризации через почкование и новообразования мелких сосудов, способствующие частичному восстановлению гемодинамики и циркуляции тканевой жидкости.

В других органах также отмечалось снижение конгофильности с активацией лимфогистиоцитарных элементов и признаками ревазуляризации.

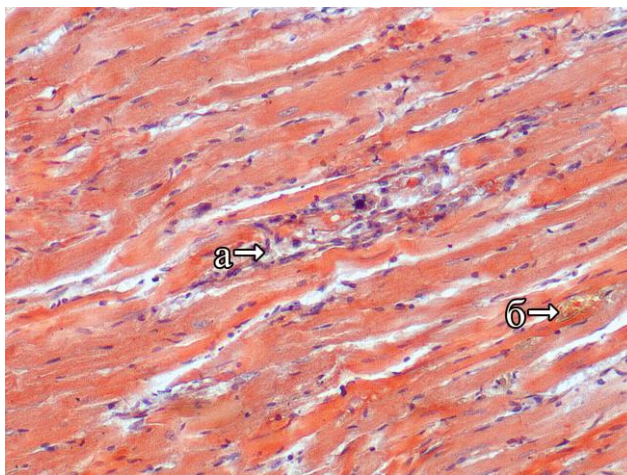
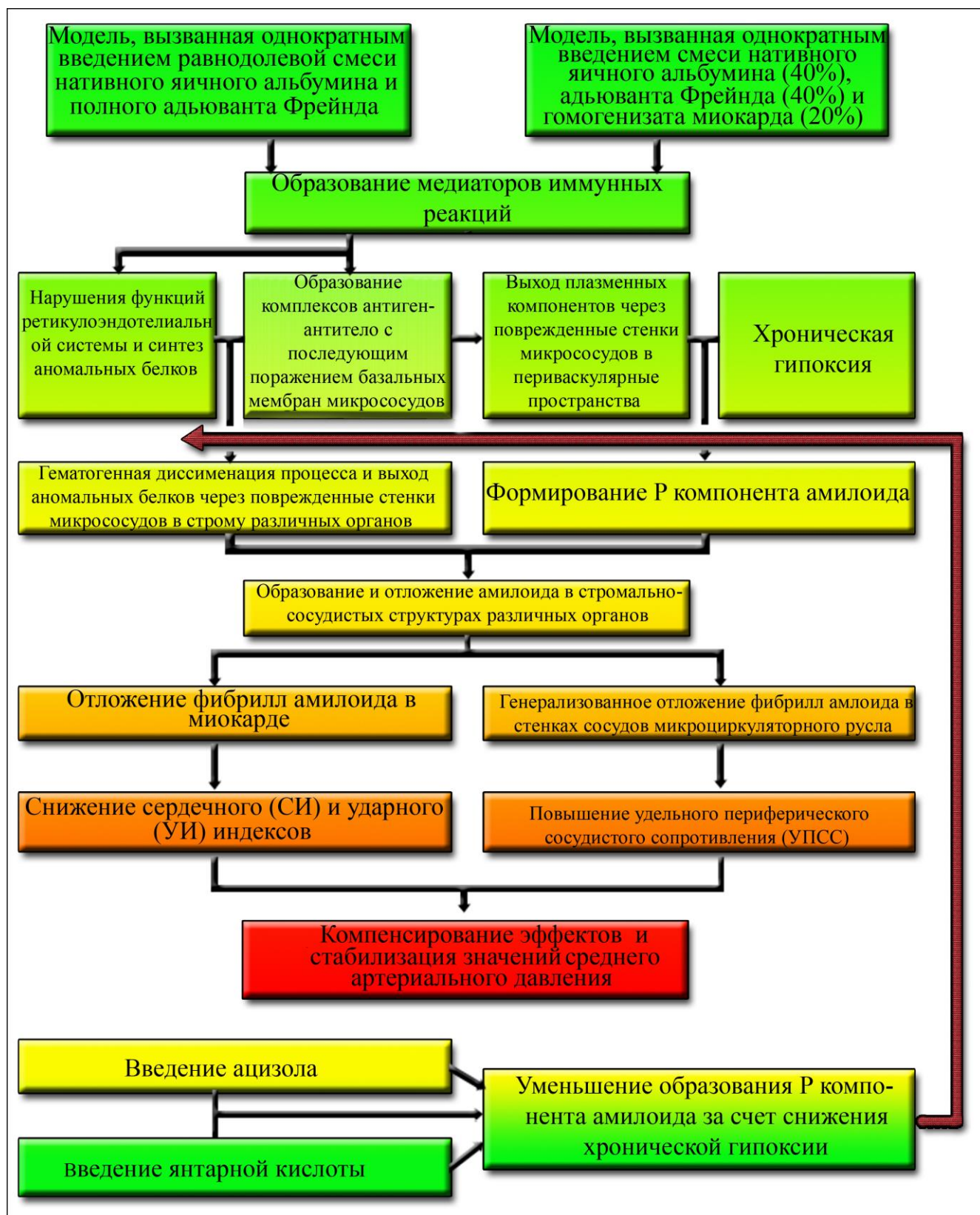


Рисунок 6. Миокард крыс с профилактикой амилоидоза ацизолом. Признаки наличия поперечной исчерченности кардиомиоцитов со снижением конгофилии. Уменьшение гиперемии, плазматического пропитывания и отёка, очаговые периваскулярные лимфогистиоцитарные клеточные скопления (а). Признаки реваскуляризации микрососудов (б). Окраска конго-красным (X 400).

При совместном применении ацизола и янтарной кислоты с целью экспериментальной профилактики модели амилоидной кардиопатии у крыс выявлялось снижение конгофильности с восстановлением поперечной исчерченности кардиомиоцитов. Более выраженная лимфогистиоцитарная реакция периваскулярных пространств, а также наличие амилоидокластов с конгофильной цитоплазмой и светлым перицеллюлярным венчиком, свидетельствуют об активации механизмов амилоидоклазии.

На представленной схеме показано, что образование и отложение амилоида в миокарде и стенках сосудов, в том числе микроциркуляторного русла, вызывает снижение насосной функции сердца и рост общего сосудистого периферического сопротивления, что не вызывает изменения артериального давления, но приводит к гипокинетическому типу кровообращения, усиливающему гипоксию тканей. Применение ацизола и янтарной кислоты, снижая гипоксию и проницаемость сосудистой стенки, ослабляет образование и отложение амилоида, тем самым, профилактируя структурно-функциональные нарушения.



**Схема.** Патогенетическая схема механизмов развития моделей экспериментального кардиопатического типа амилоидоза и влияние ацизола и янтарной кислоты.

## **ВЫВОДЫ:**

1. Однократное применение равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адъюванта Фрейнда по 0,2 мл в 5 точек инъекции у старых (18-24 мес.) крыс, вызывает развитие экспериментальной модели амилоидоза.
2. Добавление 20% гомогената миокарда крыс к смеси нативного яичного альбумина и полного адъюванта Фрейнда, усиливает поражение миокарда крыс, и как следствие, приводит к более выраженной амилоидной кардиопатии со значительно меньшими изменениями в других органах, что подтверждает преимущество данного способа получения модели кардиопатического типа амилоидоза.
3. При исследовании основных показателей гемодинамики у крыс с экспериментальными моделями амилоидоза, отмечается достоверное снижение сердечного и ударного индексов, что свидетельствует о снижении сократительной функции миокарда, вследствие развития амилоидоза сердца.
4. Достоверное повышение уровня удельного сосудистого периферического сопротивления указывает на уменьшение эластичности периферических сосудов из-за отложения фибриллярных белков амилоида в стенках сосудов и периваскулярных пространствах. Среднее артериальное давление практически не изменялось, так как снижение насосной функции сердца компенсировалось за счет увеличения показателей удельного периферического сосудистого сопротивления.
5. Результаты функционально–морфологических исследований сердца, легких, печени, селезенки, почек, толстой кишки и десен свидетельствуют о положительных профилактических эффектах ацизола и янтарной кислоты, как по отдельности, так и при их сочетании. Эффекты изолированного применения ацизола и янтарной кислоты практически аналогичны.

## **СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Закс Т.В., Брин В.Б., Козырев К.М., Соколовский Н.В. Патофизиологическая и гистоструктурная оценка модели кардиопатического типа экспериментального амилоидоза. Влияние мелаксена //Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 4. С. 149-152.
2. Соколовский Н.В., Козырев К.М., Закс Т.В. Морфологическая характеристика модели экспериментального генерализованного амилоидоза у крыс // Владикавказский медико-биологический вестник. 2012. Т. XV. № 23. С. 104-108.
3. Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М., Закс Т.В., Кабисов О.Т., Пантелеева Н.В. Патофизиологическая и гистоструктурная оценка модели системного экспериментального амилоидоза // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2012. № 1. С. 78.
4. Соколовский Н.В. Функционально–морфологическая характеристика экспериментальной профилактики кардиопатического типа амилоидоза у крыс ацизолом и янтарной кислотой // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1; URL: [www.science-education.ru/115-12250](http://www.science-education.ru/115-12250)
5. Патент № 2530758 «Способ моделирования экспериментальной кардиопатии». Зарегистрирован 15 августа 2014 г. Авторы: Соколовский Николай Валерьевич, Брин Вадим Борисович, Козырев Константин Мурадиевич.
6. Патент № 2531139 «Способ профилактики экспериментальной кардиопатии». Зарегистрирован 20 августа 2014г. Авторы: Соколовский Николай Валерьевич, Брин Вадим Борисович, Козырев Константин Мурадиевич, Закс Томаз Владиславович.

### **СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ:**

СИ- сердечный индекс

УИ- ударный индекс

ЧСС- частота сердечных сокращений

УПСС- удельное периферическое сосудистое сопротивление

САД- среднее артериальное давление