

ДЕЙСТВИЕ АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ ИСРАДИПИНА НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ПИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Н.А.ЮРИНА, И.Г.ПАВЛОВА, М.Ф.РОМАШОВА

Кафедра гистологии и эмбриологии, Российский университет дружбы народов
 Москв., 11719, ул. Миклухо-Маклая, 8. Медицинский факультет

В настоящее время в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний широко используются антагонисты кальция новых поколений, в том числе такой перспективный препарат, как исрадипин. До последнего времени не проводилось детального исследования действия этого препарата на ультраструктуру сосудистой стенки в условиях гиперхолестеринемии, атеросклероза. В настоящей работе изучено влияние исрадипина на ультраструктуру пиальных артерий и липидный обмен при экспериментальном атеросклерозе.

Гиперхолестеринемия (ГХ) рассматривается как один из предрасполагающих факторов развития атеросклероза. Важнейшая проблема медицины - предотвращение атеросклеротических поражений сосудов медикаментозными средствами. В последние годы среди препаратов, улучшающих кровообращение, в том числе мозговое, наиболее широкое распространение получили антагонисты кальция (1,2,3,7,8). Однако, вопросы, касающиеся действия препаратов данной группы на состояние структур артериальной стенки головного мозга при атеросклерозе, остаются мало изученными. В задачи исследования входило изучение действия антагониста кальция дигидропиридинового ряда исрадипина (фирмы "Сандоз") на ультраструктуру артерий мягкой оболочки головного мозга и липидный обмен у кроликов при экспериментальной ГХ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на 3-годовалых кроликах-самцах породы шиншилла с исходной массой тела 3,0-3,5кг. Экспериментальный атеросклероз вызывали ежедневным введением в течение 3-х месяцев 10% масляной суспензии холестерина из расчета по 0,2 г/кг массы тела. I группу, контрольную, составили интактные животные, содержащиеся на стандартном рационе вивария; II группу - кролики, получавшие ежедневно дополнительно холестерин. Кролики III, IV и V-й групп получали холестерин одновременно с введением малой (по 0,625 мг/кг), средней (по 1,250 мг/кг) и большой (по 1,875 мг/кг) доз исрадипина соответственно. Кусочки мозга с мягкой мозговой оболочкой на уровне теменной коры фиксировали для электронной микроскопии в соответствии с общепринятыми методиками (5). Полутонкие срезы окрашивали метиленовым синим, ультратонкие - уранил-ацетатом, цитратом свинца и просматривали в электронном микроскопе "ТЕСЛА БС-500". Кровь для исследования брали из краевой вены уха. Количество холестерина в сыворотке крови определяли ферментативным методом с помощью наборов "Boehringer" по методике фирмы. уровень свободных жирных кислот (СЖК) - по методу М.Ю.Прохорова и соавт. (4). По результатам биохимических исследований проводили статистический анализ. Различия считали значимыми при $P \leq 0,005$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная ГХ вызывает у 3-месячных кроликов атеросклеротические изменения в стенке пиальных артерий. Во внутренней оболочке установлены выраженные деструктивные изменения эндотелиоцитов: клетки диффузно электронно плотны, сильно истончены, вытянуты; органеллы или какие-либо другие структуры цитоплазмы не видны, за исключением единичных микропиноцитозных везикул и электронно светлых вакуолей, иногда довольно крупных. Межэндотелиальные специализированные плотные контакты

обычно не видны из-за высокой электронной плотности клеток. Межклеточные щели нередко расширены и переходят в крупные полости. Подэндотелиальный слой отечен, часто с отложениями фибрина. Отмечаются признаки разрыва и локального лизиса внутренней эластической мембраны (ВЭМ), наличие миоэндотелиальных контактов и мигрировавших из средней оболочки миоцитов, фибриноидный отек под ВЭМ. Миоциты средней оболочки также деструктивно изменены: они диффузно электронно плотны, уплощены, с многочисленными тонкими отростками; миофиламенты и другие органеллы или структуры цитоплазмы не идентифицируются, за исключением микропиноцитозных везикул, вакуолей. Межклеточные промежутки отечны, резко увеличены; в них заметно возрастает содержание межклеточного вещества, особенно коллагеновых фибрилл. Наружная оболочка сосудов разрыхлена, отечна.

Таблица 1

Изменение содержания холестерина и свободных жирных кислот в крови кроликов при экспериментальной гиперхолестеринемии и введении исрадипина ($M \pm m$)

№ группы	Воздействие	Холестерин		СЖК	
		число животных	содержание, ммоль/л	число животных	содержание, ммоль/мг белка
I	стандартная диета	17	$1,7 \pm 0,1$	17	$9,4 \pm 0,8$
II	атерогенная диета	18	$7,6 \pm 0,3$	18	$18,5 \pm 1,1$
III	минимальная доза исрадипина атерогенная диета	7	$2,4 \pm 0,5$	5	$8,1 \pm 2,1$
IV	средняя доза исрадипина атерогенная диета	7	$2,3 \pm 0,2$	5	$12,1 \pm 1,8$
V	максимальная доза исрадипина атерогенная диета	7	$5,7 \pm 0,8$	5	$10,9 \pm 1,1$

Атерогенная диета приводит к увеличению концентрации холестерина в плазме крови животных II группы в 4 раза, а СЖК - в 2 раза (табл. 1). Изучение ультраструктуры пиальных артерий кроликов при ГХ и воздействиях различными дозами исрадипина обнаруживает его положительный эффект на морфофункциональные показатели сосудистой стенки: во внутренней оболочке - эндотелиоциты без сильно выраженных деструктивных изменений с присущими им признаками гетерогенности, ВЭМ сохранена на значительном расстоянии. В средней оболочке - миоциты в состоянии функциональной активности, без выраженной деструкции; в наружной - отсутствие отека. Антисклеротическое действие исрадипина проявляется в уменьшении содержания коллагеновых фибрилл в межклеточном веществе между миоцитами средней оболочки. Однако некоторые деструктивные изменения тканевых элементов сохраняются. Они более выражены при максимальной дозе препарата: в эндотелии часто отмечаются отек, одиночные липидные гранулы и огромные вакуоли; имеют место отложения фибрина в ВЭМ, подэндотелиальном слое, под ВЭМ, в отдельных межклеточных промежутках средней оболочки; в миоцитах встречаются одиночные крупные липидные гранулы, отек митохондрий. Отсутствуют признаки внутриклеточной регенерации (фрагментация митохондрий). Применение исрадипина в различных дозах обнаруживает его дозозависимое холестеринопонижающее действие (табл. 1). Выраженное уменьшение содержания холестерина в плазме крови отмечается при использовании средней и минимальной доз препарата (IV и III группы соответственно). Максимальная доза исрадипина снижает уровень холестерина в меньшей степени (V группа), чем средняя или

минимальная дозы (табл. 1). Концентрация СЖК также уменьшается во всех группах (III-V группы), причем наибольшим понижающим эффектом (практически до контрольного уровня) обладает минимальная доза препарата (III группа); а меньшим - его максимальная и средняя дозы (V и IV группы соответственно).

Итак, нами установлен четко выраженный дозозависимый антисклеротический эффект исрадипина на пиллярные артерии. При этом результаты электронномикроскопических исследований согласуются с данными количественного биохимического анализа: наиболее оптимальны малая и средняя дозы препарата, так как в значительной степени предотвращают развитие деструктивных изменений сосудистой стенки и гиперлипидоз у экспериментальных животных. В трактовке механизмов антиатеросклеротического действия исрадипина на сосуды головного мозга необходимо учитывать его антиатероматозное (7,8) и липолитическое (6) действия. Антагонист кальция исрадипин может применяться в небольших и умеренных дозах в лечебной практике для коррекции гиперлипидоза и сосудистой патологии у пациентов с клиникой атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубенко Е.Г. Атеросклероз сосудов головного мозга. Начальные формы - Харьков, 1989.
2. Ивлева А.Я. Защита сосудистой стенки - важный аспект фармакодинамики антагонистов кальция при гипертонии // Клин. фармакол. и терапия. 1994. N 3. С. 52-56.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М., Медицина, 1993.
4. Прохоров М.Ю., Тиунов М.П., Шакалис Д.А. Простой колориметрический микрометод определения свободных жирных кислот // Лаб. дело. 1977. N 9. С. 43-44.
5. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих. - М. Мир, 1975.
6. Юрина Н.А., Сороковой В.И., Ромашова М.Ф., Моченова Н.Н. Действие эйкозопентаеновой кислоты и антагониста кальция исрадипина на липидный обмен и эритроциты при экспериментальной гиперхолестеринемии у кроликов // Бюлл. экспер. биол. 1993. N 2. С. 140-142.
7. Naylor W.G. Second Generation of Calcium Antagonists. // Springer - Verlag. 1989. Chapter II. P. 137-152.
8. Naylor W.G. Second Generation of Calcium Antagonists. // Springer - Verlag. 1991. P. 218.

THE EFFECT OF ISRADIPINE, A CALCIUM ANTAGONIST, ON ULTRASTRUCTURE OF THE PIAL ARTERIES AND LIPID METABOLISM IN EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS.

N.A.YURINA, I.G.PAVLOVA, M.F.ROMASHOVA.

The chair of histology and embriology. Russian University of People Friendship.
Moscow, 117198, Miklukho-Maklaya st., 8. Medical faculty.

Present time calcium antagonists of new generation are widely used in practice of cardiovascular diseases, treatment including such worth-while drug as isradipine. To the last time detailed investigation of this drug action on lipid change and on ultrastructure of vascular wall under the conditions of hypercholesterolemia and atherosclerosis had not been conducted. In the present work was studying the influence of isradipine on ultrastructure of pial arteries and on lipid change under experimental atherosclerosis.