

## **ХАРАКТЕРИСТИКА ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В СЕРДЦЕ ПРИ ИНТОКСИКАЦИЯХ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ**

Кручинин Е.Г., Тюнин М.А., Владимирова О.О., Алексеева И.И., Ильинский Н.С.  
*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины»*

*Министерства обороны Российской Федерации*  
195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4,  
телефон/факс: 8(812)775-02-41,  
e-mail: gniiivm\_7@mil.ru

**Резюме.** В эксперименте на кроликах проведено исследование гистоморфологических изменений в тканях сердца при интоксикациях дигоксином тяжелой степени. Интоксикации моделировали путем внутривенного введения дигоксина в минимальной смертельной (2,1 мг/кг), средней смертельной (2,3 мг/кг) и абсолютно смертельной (2,5 мг/кг) дозах. В качестве характерных дозозависимых гистоморфологических изменений выявлены увеличение количества кардиомиоцитов с деструктивными проявлениями, нарастание признаков ишемического перерождения и фрагментарные контрактурные изменения.

**Ключевые слова:** гистоморфологические изменения, сердечные гликозиды, отравление, дигоксин.

## **CHARACTERISTICS OF HISTOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE HEART FOLLOWING CARDIAC GLYCOSIDE INTOXICATIONS**

Kruchinin E.G., Tyunin M.A., Vladimirova O.O., Alexeeva I.I.  
*State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of  
Russian Federation*

195043, Saint Petersburg, Lesoparkovaya Str., 4,  
phone/fax: 8(812)775-02-41,  
e-mail: gniiivm\_7@mil.ru

**Abstract.** In the experiment on rabbits a study of histomorphological changes in heart tissues was carried out during severe digoxin intoxication. Intoxication was modeled by intravenous administration of digoxin in minimal lethal (2.1 mg/kg), medium-lethal (2.3 mg/kg) and absolutely lethal (2.5 mg/kg) doses. As characteristic dose-dependent histomorphological changes, an increase in the number of cardiomyocytes with destructive manifestations, an increase in signs of ischemic regeneration and fragmentary contractural changes were detected.

**Key words:** histomorphological changes, cardiac glycoside, poisoning.

**Введение.** Несмотря на активное внедрение хирургических методов лечения сердечной патологии и новых синтетических кардиотонических препаратов, сердечные гликозиды остаются важной составляющей фармакологической терапии заболеваний сердца. Основными показаниями к их назначению являются острая и хроническая сердечная недостаточность, а также тахисистолическая форма фибрилляции предсердий [1, 2, 3]. По альтернативным направлениям ведется активная исследовательская работа по изучению противоопухолевых [4, 5, 6] и противовирусных [7] свойств сердечных гликозидов. Однако, несмотря на многолетний опыт применения сердечных гликозидов, проблемы, связанные с их высокой токсичностью и низкой широтой терапевтического действия, остаются так и не решенными.

Исследования по оценке гистоморфологических изменений в тканях сердца на экспериментальных моделях интоксикаций сердечными гликозидами представляются актуальными в связи с необходимостью разработки подходов к патогенетической терапии отравлений соединениями данного класса, а также верификации причин отравления в ходе патологоанатомических исследований.

**Цель исследования.** Исследовать дозовую зависимость гистоморфологических изменений в тканях сердца при тяжелых интоксикациях дигоксином.

**Материалы и методы.** Исследование проводили на кроликах-самцах породы Шиншилла весом 2,5-3 кг (ФГУП «ПЛЖ «Рапполово», Ленинградская область). Интоксикации дигоксином (Sigma-Aldrich, США) моделировали путем его внутривенного введения в различных дозах. Гликозид вводили в виде водного раствора в минимальной смертельной (2,1 мг/кг), средней смертельной (2,3 мг/кг) и абсолютно смертельной (2,5 мг/кг) дозе из расчета 1 мл на 1 кг массы тела. Отбор материала для гистоморфологического исследования проводили сразу после гибели, а у выживших животных через 5 ч после введения гликозида. Для патоморфологического исследования отбирали образцы тканей сердца в трех фронтальных плоскостях, проходящих через все отделы сердечной мышцы. Полученные образцы обрабатывали по стандартной методике с последующей заливкой в парафин. Готовили микропрепараты толщиной 3-4 мкм с окраской гематоксилин-эозином по Карацци, фосфорновольфрамовым гематоксилином по методу Маллори для выявления миофибриллярных структур, методом ГОФП по Ли для выявления волокон в состоянии ишемического перерождения. Для исследования

использовали микроскоп Leica DM 2500. Фотосъемку осуществляли с помощью цифровой фотокамеры Leica DFC 490 с базовым программным обеспечением Leica Image Manager.

**Результаты.** При интоксикации дигоксином в минимальной смертельной дозе большинство кардиомиоцитов имело нормальное строение с поперечной исчерченностью. Незначительная доля клеток была с измененными тинкториальными свойствами. Отмечали мелкие единичные фокусы повышенной эозинофилии кардиомиоцитов, локализованных в основном в сосочковых мышцах. В папиллярных мышцах и в миокарде желудочков выявляли единичные волокна в состоянии контрактурных и ишемических изменений. Наблюдали единичные волокна с продольным слипанием миофибрилл, увеличенными перинуклеарными пространствами и мелкими фокусами миолиза.

После внутривенного введения дигоксина в средней смертельной дозе в миокарде кроликов наблюдали значительное количество кардиомиоцитов с грубыми деструктивными изменениями, преимущественно локализованными в левом желудочке, папиллярных мышцах и обоих предсердиях. В структуре миокарда отмечали утолщенные волокна с разрыхлением и нарушением упорядоченности внутренней структуры миофибрилярного аппарата, а также фокусы истонченных волокон в состоянии волновой деформации. При окраске по ГОФП отмечали значительное количество волокон в состоянии ишемии, диффузно распространенных по миокарду или собранных в мелкие фокусы, особенно в области папиллярных мышц. В элементах проводящей системы фиксировали изменения тинкториальных свойств саркоплазмы отдельных клеток Пуркинью с появлением уплотнения и закрашивания перинуклеарных пространств.

После внутривенного введения дигоксина в абсолютной смертельной дозе значительная часть кардиомиоцитов приобретала признаки деструктивного поражения. В клетках наблюдали многочисленные фокусы контрактурных уплотнений цитоплазмы. Также выявляли значительное количество кардиомиоцитов увеличенного диаметра, с просветлением, разрыхлением и обеднением фрагментов саркоплазмы органеллами, чаще примыкающих к зоне контрактурных изменений. При этом поперечная исчерченность кардиомиоцитов в таких участках не просматривалась.

**Выводы.** При тяжелых интоксикациях дигоксином, вызванных его введением в дозах ЛД<sub>16</sub>-ЛД<sub>99</sub>, гистоморфологические изменения в сердце характеризуются дозовой зависимостью. С увеличением дозы гликозида отмечено повышение количества кардиомиоцитов с деструктивными проявлениями, признаками ишемического перерождения и фрагментарными контрактурными изменениями. Введение дигоксина в

минимальной смертельной дозе сопровождается развитием очаговых повреждений миокарда, в то время как после его введения в средней смертельной и абсолютной смертельной дозе формируются обширные фокусы ишемически измененных волокон, волокон с тотальными контрактурными изменениями и распадом сократительного аппарата. Общим признаками для тяжелых интоксикаций дигоксином следует считать появление волокон в состоянии волновой деформации и микроразрывов кардиомиоцитов. Характеристика гистоморфологических изменений в тканях сердца на фоне тяжелых интоксикаций дигоксином свидетельствует о десинхронизации функционирования кардиомиоцитов и их повреждения в результате  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой перегрузки сократительного аппарата.

**Литература.**

1. Кардиология. Национальное руководство: краткое издание. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 848 с.
2. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств: третье издание, переработанное и дополненное. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 1536 с.
3. Dyadyk A.I. Optimization of digitalis therapy in clinical practice // *Kardiologia*. –2018. – № 5. – P. 13–19.
4. Куликов А.В. Сердечные гликозиды в противоопухолевой терапии / А.В. Куликов [и др.] // *Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»*. – 2016. – Т. 27, № 2. –С. 47-55.
5. Grundmann M., Kacířová I. Personalized pharmacotherapy of digoxin // *Vnitr. Lek.* – 2015. – Vol. 61, № 5. – P. 406–409.
6. Hosseini M. Introduction of *Adonis aestivalis* as a new source of effective cytotoxic cardiac glycoside / M. Hosseini [et al.] // *Nat. Prod. Res.* – 2017. – Vol. 13. – P. 1–6.
7. Yang C.W. Identification of anti-viral activity of the cardenolides, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase inhibitors, against porcine transmissible gastroenteritis virus / C.W. Yang [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 323, №1. – P. 129–137.
8. Суворов А.В., Кауров Я.В., Суворов М.А. Особенности нарушения ритма и проводимости сердца при острых отравлениях кардиотоксическими веществами // *Вестник РУДН, серия Медицина*. – 2014. – № 3. – С. 26–30.
9. Яцинюк Б.Б., Сенцов В.Г. Эпидемиологическая структура и клинические особенности течения острых отравлений кардиотропными (кардиотоксическими препаратами) // *Научный медицинский вестник Югры*. – 2013. – № 1(3). – С. 116–120.
10. Supervía Caparrós A. Immediate and 30 days mortality in digoxin poisoning cases attended in the Hospital Emergency Services of Catalonia, Spain / A. Supervía Caparrós [et al.] // *Emergencias*. – 2019. – Vol. 31, № 1. – P. 39–42.