

О.А.Лоскутов

## ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДИОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАННОЙ ИШЕМИИ ПРИ РАЗНЫХ ВИДАХ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

*Киевская городская клиническая больница «Киевский городской центр сердца»*

Изучены гистологические изменения кардиомиоцитов в условиях моделированной ишемии при разных видах анестезиологического обеспечения. Материалом для исследования послужила ткань ушка правого предсердия, которое резецировали во время операции для канюляции предсердия. Установлено, что контрактурные изменения 3-й степени в группе с пропофоловой анестезией составили  $(55,83 \pm 3,18)\%$ , что в среднем на 30,43% больше, чем при использовании севофлурана и на 35,24% – по сравнению с группой, где применяли комбинацию севофлурана и тиопентала натрия. В группах с использованием севофлурана и сочетания севофлурана и тиопентала натрия площадь выраженных контрактурных изменений (4–5-й степени) регистрировали соответственно в 2,50 и 4,37 раза реже по сравнению с группой, где применяли пропофол, и в 2,68 и 4,40 раза – по сравнению с группой, где пропофол сочетали с севофлураном. Таким образом, использование в схеме анестезии севофлурана как моногипнотика или в сочетании с тиопенталом натрия позволяет уменьшить степень контрактурных изменений кардиомиоцитов и площадь выраженного аноксического поражения, независимо от его концентрации в дыхательной смеси.

*Ключевые слова:* севофлуран, пропофол, тиопентал натрия, ишемия миокарда, кардиопротекция.

Основной целью защиты миокарда в период выключения сердца из системного кровотока является сведение к минимуму миокардиального повреждения и обеспечение обратимости ишемических процессов.

Как указывается в некоторых исследованиях, в настоящее время известно два наиболее эффективных способа защиты миокарда от ишемического воздействия: ранняя реперфузия и ишемическое преколондирование (ПреК) миокарда [1]. Кроме того, важное значение имеет фармакологическая кардиопротекция, которую в настоящее время рассматривают в качестве необходимого дополнения к реперфузионной терапии [2].

Согласно данным Pagel P.S. и соавт., ингаляционные анестезирующие средства обладают прямыми кардиопротективными свойствами, которые нельзя просто объяснить

альтерациями коронарного кровотока или миокардиального баланса кислорода [3].

Механизмы, вовлеченные в ПреК анестетиками, очень напоминают процессы ишемического ПреК. В передаче сигнала в процессе ПреК анестетиками задействованы рецепторы аденозина, ингибиторные гуанин-нуклеотид-связанные белки, протеинкиназа C, тирозинкиназа, сарколеммные и митохондриальные калий-АТФ-чувствительные каналы. Но относительная важность внутриклеточных проводящих путей, участвующих в этом процессе, еще не установлена [4]. В работах, посвященных описанию ишемических повреждений миокарда во время выключения сердца из системного кровотока, отсутствует сравнительная характеристика развития патологических изменений в миокардиоцитах в зависимости от вида используемого анестетика.

**Цель работы** – изучить влияние разных видов анестезиологического обеспечения на гистологическое состояние миокардиоцитов при моделированной ишемии ушка правого предсердия (ПП) во время выполнения операций аорто-коронарного шунтирования (АКШ).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводили во время выполнения операций АКШ в Киевской городской клинической больнице «Киевский городской центр сердца». Возраст пациентов – от 58 до 72 лет (средний возраст –  $(66,96 \pm 1,81)$  года).

Материал для гистологического исследования человеческого сердца отбирали из ушка ПП. Во время операции после введения гепарина хирург накладывал кисетный шов на ушко ПП, которое через 10 мин экспозиции под кисетным швом резецировал. Наложение кисетного шва и резекция части ушка ПП во всех случаях были предусмотрены ходом оперативного вмешательства. Забор материала осуществляли, придерживаясь Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека».

Полученный гистологический материал фиксировали в 10% водном растворе нейтрального формалина. После стандартной гистологической проводки его заливали в парафин-целлоидин. Для приготовления срезов толщиной 5–6 мкм использовали ротационный микротом МПС-2. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Препараты изучали под микроскопом исследовательского типа «ВХ-41» («Olympus», Япония) с использованием программного обеспечения для анализа видеоизображения «QuickPhoto Micro 2.3» (Германия).

Различали три степени ишемических контрактурных изменений миокардиоцитов: 1-я – появление специфического свечения при сохраненной поперечной исчерченности

мышечных волокон, 2-я – наличие специфического свечения на фоне сближения поперечной исчерченности, 3-я – наличие специфического свечения при отсутствии поперечной исчерченности мышечных волокон.

Площадь контрактурных изменений подсчитывали полуколичественно: I – отсутствие, II – 10% (слабо выражены), III – 25%, IV – 50%, V – 75% и больше.

Гистологический материал изучали не только на предмет ишемически-гипоксических изменений, но и в сопоставлении с видом анестезии, использованной у пациента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При микроскопическом исследовании препаратов пациентов, анестезиологическое обеспечение которых осуществляли в условиях пропофоловой анестезии, отмечено появление лизиса ядер отдельных кардиомиоцитов, зон цитолиза, характеризующихся равномерным разряжением утолщенных, резко контрастных полос пересокращения мышечных волокон. Зоны цитолиза окаймляли участки сегментарных контрактур и первичного глыбчатого распада мышечных волокон. Преобладали контрактуры 2–3-й степени, совокупная степень изменений которых составляла  $(95,25 \pm 2,13)\%$ .

При исследовании гистологических препаратов пациентов, у которых в качестве анестезиологического пособия использовали севофлуран и комбинацию севофлурана с тиопенталом натрия, установлено, что часть миокардиальных клеток сохраняли клеточную структуру. Отмечены волнообразная деформация кардиомиоцитов, мышечные клетки с набухшими ядрами, представленными скоплением округлых «телец» разного размера и степени конденсации, окруженных мембраной. Выявленные контрактурные изменения имели мозаичный характер и располагались преимущественно вокруг сосудов. Также наблюдали отек стромы на фоне расширения

капилляров и артериол с нарастающей венозной гиперемией.

Площадь контрактурных изменений 2–3-й степени при использовании в качестве анестетика севофлурана составляла  $(80,57 \pm 1,47)\%$ , а при сочетанном использовании севофлурана и тиопентала натрия –  $(82,11 \pm 1,25)\%$ .

При исследовании препаратов пациентов, анестезированных в условиях сочетанного севофлурано-пропофолового наркоза, установлено, что в большинстве кардиомиоцитов имели место уплотненные мышечные волокна с выраженным интрацеллюлярным отеком и вакуолизацией. В отечной межпучковой соединительной ткани определялась клеточная инфильтрация, в поврежденных мышечных клетках наблюдалась эозинофилия и компактность саркоплазмы. Ядра в таких мышечных клетках выглядели более уплотненными, приобретали палочковидную форму. Число клеток, имеющих пузырчатый вид с набухшими ядрами, составило 7–8 в 10 полях зрения.

Выявлялась волнообразная деформация кардиомиоцитов. При этом четко определялись сегментарные контрактуры 2–3-й степени. Общая площадь контрактурных изменений 2–3-й степени в данной группе составила  $(89,81 \pm 2,34)\%$ .

При анализе полученных данных обращали на себя внимание факты достоверного отличия степени и площади контрактурных изменений между группами. Так, в 1-й группе (пропофоловая анестезия) площадь контрактурных изменений 3-й степени составляла  $(55,83 \pm 3,18)\%$ , что в среднем на 30,43% больше, чем у пациентов, у которых в качестве моногипнотика использовали севофлуран, и на 35,24% по сравнению с пациентами, у которых применяли комбинацию севофлурана и тиопентала натрия. При использовании сочетания севофлурана и

пропофола данный показатель не имел достоверных отличий от группы, где использовали только пропофол.

Площадь выраженных контрактурных изменений (4–5-й степени) была наибольшей в группе с пропофоловой анестезией –  $(77,91 \pm 2,44)\%$  и была сопоставима с таковой группы, в которой применяли комбинацию севофлурана и пропофола ( $(78,54 \pm 1,19)\%$ ), тогда как в группах с использованием севофлурана и комбинации севофлурана и тиопентала натрия этот показатель составлял в среднем  $(29,25 \pm 1,17)$  и  $(17,80 \pm 1,11)\%$  соответственно, что в 2,5 и 4,37 раза было меньше по сравнению с группой с пропофоловой анестезией и в 2,68 и в 4,4 раза – по сравнению с группой, в которой применяли комбинацию севофлурана и пропофола.

Согласно полученным данным можно сделать вывод, что анестезиологическое обеспечение на основе севофлурана уменьшает контрактурные повреждения в среднем на 48–60%. Однако в группе пациентов, у которых севофлуран применяли в сочетании с пропофолом, площадь тяжелой степени контрактурной дегенерации кардиомиоцитов была довольно высокой, тогда как при использовании севофлурана как моногипнотика или в сочетании с тиопенталом натрия этот показатель составлял в среднем 18–30%.

В ходе работы мы исследовали причинно-следственную взаимосвязь между минимальной альвеолярной концентрацией (МАК) севофлурана в дыхательной смеси и степенью контрактурных изменений миокардиоцитов после моделированной 10-минутной ишемии (рис. 1–3).

Анализ полученных данных не выявил взаимосвязи между МАК севофлурана в дыхательной смеси и степенью контрактурных изменений кардиомиоцитов.

## Діаграма розсіяння

МАК севофлурана / процент контрактурних змін міокардіоцитів 1-ї ступені

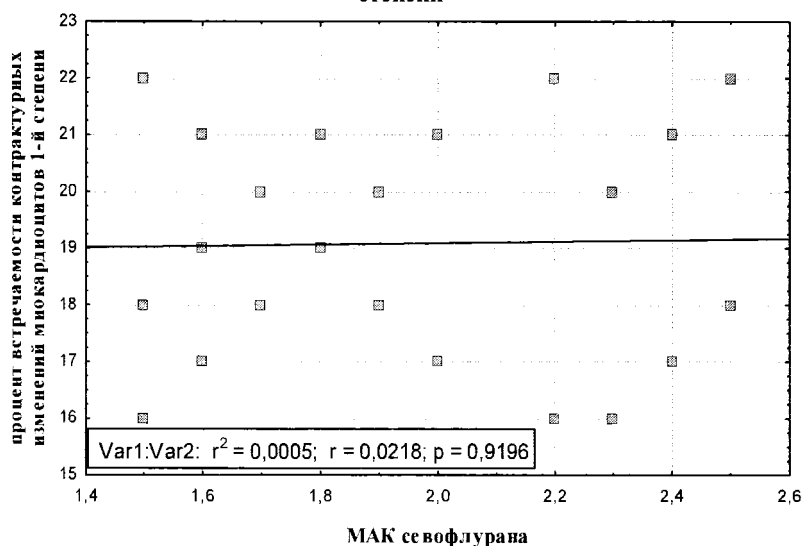


Рис. 1. Корреляционная зависимость между МАК севофлурана во вдыхаемой смеси и частотой контрактурных изменений миокардиоцитов 1-й степени ( $r=0,0218$ ,  $p = 0,916$ )

Діаграма розсіяння МАК севофлурана / процент контрактурних змін міокардіоцитів 2-ї ступені

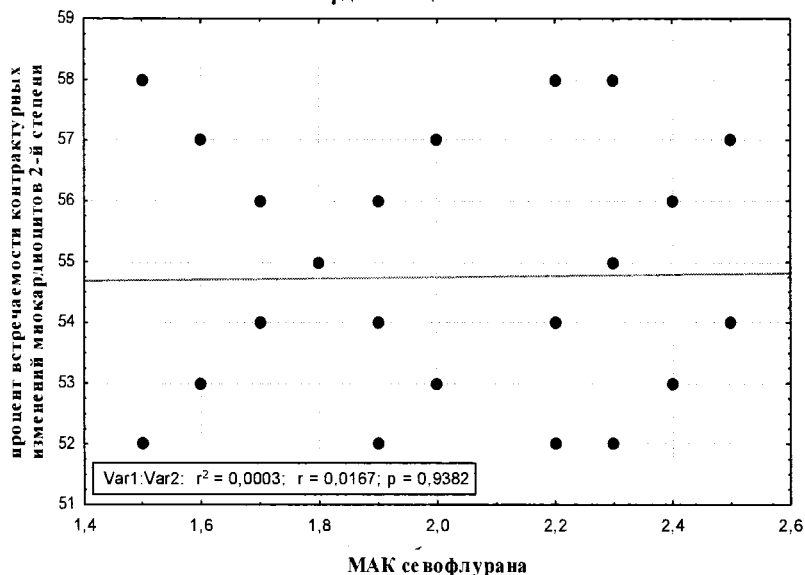


Рис. 2. Корреляционная зависимость между МАК севофлурана во вдыхаемой смеси и частотой контрактурных изменений миокардиоцитов 2-й степени ( $r=0,0167$ ,  $p = 0,9382$ )

## ВЫВОДЫ

1. Использование в схеме анестезиологического обеспечения севофлурана как моногипнотика или в сочетании с тиопенталом натрия позволило уменьшить степень контрактурных изменений миокардиоцитов и площадь выраженного аноксического поражения при моделированной ишемии в среднем на 48–60%, по сравнению с анестезией на основе пропофола или комбинации пропофола с севофлураном.
2. Севофлуран обладает кардиопротективным эффектом независимо от его концентрации в дыхательной смеси.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moens A.L., Claeys M.J., Timmermans J.P. et al. (2005) Myocardial ischemia/reperfusion injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *Int. J. Cardiol*; 100, 2: 179-190.
2. Uchino H., Suzuki M., Okita A. et al. (2012) Organ protective effects of volatile anesthetics and perioperative outcomes. *Masui*; 61, 5: 478-495.
3. Pagel P.S., Hudetz J.A. (2011) Delayed cardioprotection by inhaled anesthetics. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*; 25, 6: 1125-1140.
4. Pravdic D., Sedlic F., Mio Y. et al. (2009) Anesthetic-induced preconditioning delays opening of mitochondrial permeability transition pore via protein kinase C- $\epsilon$  mediated pathway. *Anesthesiology*; 111, 2: 267-274.

Діаграма розсіяння  
 МАК севофлурану / процент контрактурних змін міокардіоцитів 3-ї ступеня

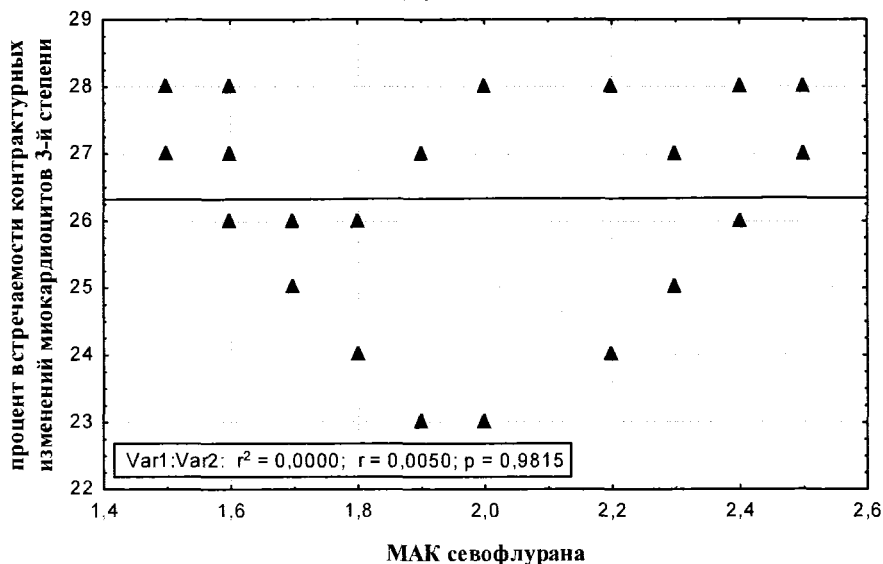


Рис. 3. Кореляційна залежність між МАК севофлурану в вдиханій суміші та частотою контрактурних змін міокардіоцитів 3-ї ступеня ( $r=0,00050$ ,  $p = 0,9815$ )

О.А.Лоскутов

#### ГІСТОЛОГІЧНИЙ СТАН МІОКАРДІОЦИТІВ В УМОВАХ МОДЕЛЬОВАНОЇ ІШЕМІЇ ПРИ РІЗНИХ ВИДАХ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

Вивчено гістологічні зміни кардіоміоцитів в умовах модельованої ішемії при різних видах анестезіологічного забезпечення. Матеріалом для дослідження слугувала тканина вушка правого передсердя, яке резектували під час операції для канюляції передсердя. Установлено, що контрактурні зміни 3-го ступеня у групі з пропофоловою анестезією становили  $(55,83 \pm 3,18)\%$ , що в середньому на 30,43% більше, ніж при використанні севофлурану, і на 35,24% – порівняно з групою, де застосовували комбінацію севофлурану і тіопенталу натрію. У групах з використанням севофлурану та комбінації севофлурану з тіопенталом натрію площа виражених контрактурних змін (4–5-й ступінь) становила в середньому  $(29,25 \pm 1,17)$  і  $(17,80 \pm 1,11)\%$  відповідно, що в 2,50 і 4,37 рази було менше порівняно з групою, де застосовували пропофол, у 2,68 і 4,40 рази – порівняно і групою, де пропофол комбінували із севофлураном. Таким чином, використання в схемі анестезії севофлурану як моногіпнотика або у комбінації з тіопенталом натрію дає змогу зменшити ступінь контрактурних змін кардіоміоцитів і площу вираженого аноксичного ураження незалежно від його концентрації в дихальній суміші.

Ключові слова: севофлуран, пропофол, тіопентал натрію, ішемія міокарда, кардіопротекція.

О.А. Loskutov

#### HISTOLOGICAL CARDIOMYOCYTE STATE IN SIMULATE ISCHEMIA IN DIFFERENT TYPES OF ANESTHETIC MANAGEMENT

Work is studies the histological changes in ischemic myocardial effects in different types of anesthetic management. Material for histological study was taken from the right atrial appendage, which take away

for biopsy during surgery after atrial cannulation. The study found that changes contractility third degree, in the group with propofol anesthesia, were  $(55.83 \pm 3.18)\%$ , that on average was 30.43% higher than that of patients using sevoflurane and 35.24% ? in comparison with the group, which used a combination of sevoflurane and thiopental sodium. In groups, using a sevoflurane and combination of sevoflurane and thiopental sodium, the area marked contractility changes (forth and fifth degrees) was on average  $(29.25 \pm 1.17)$  and  $(17.80 \pm 1.11)\%$ , respectively, in 2.50 and 4.37 times was less compared to the group using propofol and in 2.68 and 4.40 times in comparison with the group, which was combined propofol with sevoflurane. Thus, the use of sevoflurane in anesthesia, as a mono-hypnotic, or when it is combined with sodium thiopental, to reduce the degree contractile change of cardiomyocytes and area expressed anoxic damage, regardless of its concentration in the breathing mix.

*Key words: sevoflurane, propofol, thiopental sodium, myocardial ischemia, cardioprotection.*