

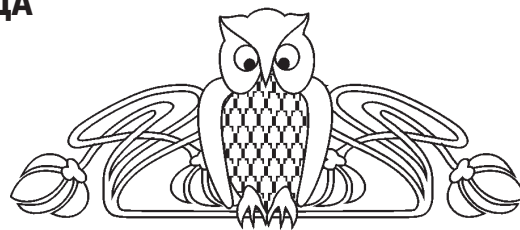


УДК 616.127-[008.331.1:616.172.6:612.821] -092.9(045)

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА МИОКАРДА ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС ПРИ СТРЕССЕ

Т. П. Романова, И. А. Уварова

Саратовский государственный медицинский университет
имени В. И. Разумовского
E-mail: tanya-romanova-48@mail.ru, iauvarova@yandex.ru



В работе проведен анализ кардиоваскулярных нарушений, развившихся у гипертензивных крыс после комбинированного воздействия патогенных факторов. Установлено, что на фоне наследственной артериальной гипертензии стрессорное воздействие уже на ранних стадиях приводит к значительным повреждениям миокарда в виде распространенных дистрофических и локальных некротических изменений кардиомиоцитов, нарушению состояния микроциркуляторного русла и баланса вазоактивных простагландинов плазмы крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, стресс, микроциркуляторное русло, миокард, кардиомиоцит.

Morphofunctional Changes in Microcirculatory Vessels of Hypertensive Rats' Cardiac Muscle under Stress

T. P. Romanova, I. A. Uvarova

Investigations of disorders of the heart's structure and functions at the early stages of development, elaboration of prophylactic measures preventing or decreasing the risk of myocardium infarction with the presence of the hypertension disease continue to remain unconditionally topical up to now. The aim of this experimental work lies in finding out the morphofunctional signs of cardiovascular lesions produced by stress factors with the presence of arterial hypertension. The experiments have been carried out on Japanese SHR line rats (spontaneously hypertensive rats) that might serve as an adequate model for studying separate links of the pathogenesis and morphogenesis of the hypertension disease and its complications in man. The stress was modelled by means of combined influence on the SHR immobilisation and pulsed sound according to the proprietary technology. Morphological, histochemical, and immunoradio investigation methods as well as polarisation microscopy were employed while doing this job. The carried out investigations showed that the influence of the pathogenic factors makes develop considerable disorders in the heart already at the early period with the presence of the preceding arterial hypertension; these disorders are accompanied by the disorder of the autoregulation of the coronary circulation, vascular dystonia, and endothelium dysfunction, by extensive dystrophic changes in cardiac myocytes as well as by forming of numerous hemorrhagic and necrotic foci in the myocardium.

Key words: arterial hypertension, stress, microvasculature, myocardium, cardiomyocyte.

DOI: 10.18500/1816-9775-2017-17-2-208-211

В наступившем XXI в. человечество не избавилось от многочисленных психоэмоциональных нагрузок, следствием которых нередко являются различные кардиоваскулярные нарушения. Многочисленные клинические исследования показывают, что развитие осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) зависит от таких причин, как несоответствие между актуальными потребностями человека и возможностями их удовлетворения, недостаточность физических и психических ресурсов, опасения личности с ожиданием ухудшения ситуации, состояние тревоги, трансформирующейся в хронический стресс [1–3]. Ежегодно разнообразные виды ССЗ уносят жизни людей все более молодого возраста [4]. Частота стресс-индуцированных осложнений в виде ИБС, инфаркта миокарда, внезапной смерти, острых нарушений коронарного и мозгового кровообращения особенно возрастает на фоне гипертонической болезни, достигая 43 % среди лиц мужского и женского пола средней возрастной группы [5].

Одним из перспективных направлений в выявлении наиболее ранних маркеров поражения сосудов при артериальной гипертензии является изучение факторов, способствующих дисфункции эндотелия, а также изменения баланса вазоактивных простагландинов [6–8]. Поэтому исследования характера нарушений структуры и функции сердца на ранних стадиях, разработка профилактических мероприятий, предотвращающих или снижающих риск развития инфаркта миокарда при гипертонической болезни, безусловно, остаются актуальными и на сегодняшний день.

В связи с приведенными сведениями целью данной экспериментальной работы явилось выявление морфофункциональных признаков начальных этапов развития кардиоваскулярных повреждений, возникающих при действии комбинированных стрессорных факторов на фоне артериальной гипертензии.



Опыты проведены на 60 половозрелых крысах-самцах массой 250–300 г японской линии SHR (спонтанно гипертензивные крысы), которые могут служить адекватной моделью для изучения отдельных звеньев пато- и морфогенеза гипертонической болезни и её осложнений у человека [9]. Контрольные группы составили 20 интактных SHR и 20 интактных нормотензивных крыс линии Вистар–Киото (WKY).

Стресс моделировали путем сочетанного воздействия на гипертензивных крыс иммобилизации и прерывистого акустического раздражителя (100 дБ, 150–500 Гц) в течение 2 часов по предложенной нами методике [10]. Уровень систолического артериального давления (САД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) у животных измеряли до опыта, на 50-й минуте стресса и после воздействия автоматическим плетизмографическим методом. Через час после завершения действия стрессорных факторов крысы декапитировали. Для проведения морфологических исследований готовили поперечные срезы сердца, которые окрашивали гематоксилином и эозином, а также железным гематоксилином по Гейденгайну. С целью выявления ранних ишемических изменений в миокарде применяли окраску ГОФП по Lie. Кроме того, использовали окрашивание срезов по Маллори и ШИК-реакцию. Содержание вазоактивных простагландинов (ПГ) серии E и ПГ F_{2α} в плазме крови определяли радиоиммунным методом, регистрацию радиоактивности проб производили на сцинтилляционном счетчике «Mark-3» фирмы «Nuclear Chicago» (США). О нарушении сократительной функции кардиомиоцитов (КМЦ) судили по степени контрактурных изменений, регистрируемых методом поляризационной микроскопии. С целью обнаружения тромбов срезы окрашивали по Шуленинову. Морфометрический анализ состояния микроциркуляторного русла (МЦР) сердца и площади поврежденных миокарда проводили на имидж-анализаторе «Bioscan».

Перед началом экспериментов был проведен сравнительный анализ основных изучаемых показателей у интактных нормо- и гипертензивных крыс, на основании которого можно было бы констатировать наличие у животных признаков артериальной гипертензии (АГ). Так, установлено, что уровень САД у нормотензивных животных равнялся 121,2±5,6 мм рт.ст., частота сердечбиения составляла 344,0±6,5 уд/мин. Эти же показатели у контрольных крыс с генетически обусловленной АГ были больше: высота САД достигала 199,3±6,4 мм рт.ст., ЧСС – 358,5±8,7 уд/мин. Кроме того, у интактных SHR обнаружено

увеличение сердечного индекса и среднего диаметра кардиомиоцитов, что свидетельствовало о гипертрофии миокарда. В микроциркуляторном русле сердца гипертензивных крыс на 13% снижена плотность функционирующих капилляров. Полученные данные свидетельствуют о наличии в миокарде SHR истинной гипертрофии, при которой интенсивный рост мышечных волокон опережает рост артериол и капилляров, что, в свою очередь, приводит к затруднению кровоснабжения сердечной мышцы. Уменьшение количества микрососудов на единицу площади миокарда у интактных гипертензивных крыс и возникающая вследствие этого хроническая гипоксия приводят к появлению в миокарде обоих желудочков диффузных дистрофических изменений гипертрофированных кардиомиоцитов. Клетки с признаками глубокого некробиоза занимали 8,2±0,7% от всей площади поперечного среза сердца.

В процессе развития стрессорной реакции наивысший подъем САД отмечен на 50-й минуте эксперимента (со 199,3±6,4 до 242,4±7,1 мм рт. ст. $p < 0,01$). Частота сердечных сокращений к этому моменту равнялась 411,0±11,6 уд/мин ($p < 0,01$).

После завершения стрессорного воздействия у большинства гипертензивных животных кровяное давление оставалось на достаточно высоком уровне, достигая 234,0±9,2 мм рт. ст. ($p < 0,01$), частота сердечбиения была несколько ниже по сравнению с 50-й минутой стресса (391,5±8,7 уд/мин).

Постстрессорные колебания уровня САД, безусловно, отразились на гемодинамике и структурах сердца. В миокарде гипертензивных крыс обнаружены выраженные морфологические изменения. Прежде всего обращало на себя внимание резкое локальное полнокровие миокарда, особенно в левом желудочке и папиллярных мышцах. В большинстве артериол отмечались признаки плазматического пропитывания в виде окрашивающихся в черный (по Гейденгайну) или в оранжевый цвет (по Маллори) фрагментов сосудистой стенки. Отдельные артериолы находились в состоянии спазма вплоть до полного закрытия их просвета. В отдельных участках стенки резко расширенных венул отмечалось выраженное набухание с утратой четкости контуров. При этом повышение проницаемости сосудов МЦР сочеталось с возросшей локальной активностью щелочной фосфатазы в эндотелии. Подтверждением развития дисфункции эндотелия может служить появление в просвете некоторых мелких сосудов множества набухших десквамированных эндотелиоцитов с признаками выраженной гидропической дистрофии.



Полнокровие микроциркуляторного русла было обусловлено как резким расширением мелких сосудов (диаметр капилляров увеличился более чем в 1,5 раза), так и увеличением почти вдвое количества функционирующих капилляров в миокарде.

Выявленным изменениям в сосудах микроциркуляторного русла сердца могли способствовать нарушения соотношения вазоактивных ПГ плазмы крови у подопытных животных. Проводя анализ стресс-индуцированных изменений содержания вазомоторных ПГ, необходимо учитывать, что при АГ у интактных крыс были выявлены значительные отклонения от нормы,

свидетельствующие о дефиците содержания ПГ и относительном увеличении прессорных ПГ F_{2α}.

Постстрессорная реакция у крыс сопровождалась достоверным увеличением количества вазодилаторных ПГ серии Е по сравнению с этим же показателем интактных животных. Вместе с тем уровень констрикторных ПГ F_{2α} снижался более чем в два раза. Можно полагать, что выраженное полнокровие в капиллярах и веноулярном звене МЦР миокарда явилось следствием нарушения баланса ПГ в сторону увеличения вазодилаторного эффекта. Влияние стресса на основные морфофункциональные показатели животных с артериальной гипертензией представлено в таблице.

Изменения показателей микроциркуляторного русла миокарда крыс при стрессе (M±m)

Показатели	Контроль	Стресс	P
САД, мм рт. ст.	199,3±6,4	234,0±9,2	<0,01
ЧСС, уд/мин	358,5±8,7	391,5±8,7	<0,01
Диаметр капилляров, мкм	3,94±0,5	6,64±0,3	<0,001
Количество капилляров, на ед. поля зрения	9,3±0,5	17,2±1,2	<0,001
ПГ Е, нг/мл	1,23±0,05	1,54±0,09	<0,02
ПГ F _{2α} , нг/мл	1,92±0,24	0,83±0,05	<0,001

О нарушении состояния микроциркуляторного русла сердца свидетельствовали повышенная проницаемость стенок сосудов, периваскулярный отек и развитие мелких периваскулярных геморрагий. Кроме того, в капиллярном русле отмечался эритростаз. При окраске срезов сердца по Шуенинову в некоторых микрососудах были обнаружены фибриновые тромбы, протяженность которых в капиллярах равнялась 20,5± 1,2 мкм, в венах – 25,2± 2,8 мкм.

Кроме того, при применении поляризационной микроскопии в глубоких слоях миокарда левого желудочка были выявлены очаговые контрактурные повреждения кардиомиоцитов различной степени – от фрагментарной контрактуры клетки до грубых необратимых поражений мышечных волокон. Отдельно лежащие поврежденные КМЦ или очаги из них располагались, как правило, вокруг сосудов с признаками эритростаза. Очаговые некрозы чаще поражали внутренние слои миокарда левого желудочка и сосочковые мышцы. В зоне диффузных дистрофических повреждений на единицу поля зрения микроскопа приходилось 22,0±1,6 кардиомиоцита с необратимыми изменениями, что составляло 23,6±2,3% от площади поперечного среза сердца, т.е. почти в три раза больше по сравнению с контрольной группой гипертензивных крыс.

Таким образом, проведенные исследования показали, что под воздействием комбинированных патогенных факторов уже в раннем периоде постстрессорной реакции на фоне предшествующей АГ развиваются нарушения в сердце, сопровождающиеся расстройством ауторегуляции коронарного кровообращения, сосудистой дистонией и дисфункцией эндотелия, распространенными дистрофическими изменениями кардиомиоцитов, а также формированием многочисленных геморрагических и некротических очагов в миокарде.

Список литературы

1. Внезапная смерть / под ред. Е. В. Шляхто, Г. П. Арутюнова, Ю. Н. Беленкова, А. В. Ардашева. М. : ИД «Медпрактика-М», 2015. 704 с.
2. Фолков Б. И. Эмоциональный стресс и его значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. 2007. № 10. С. 4–11.
3. Романова Т. П., Бугаева И. О., Родзаевская Е. Б., Уварова И. А. Участие лейкоцитов крови в процессе формирования стресс-индуцированных повреждений сердца // Астрахан. мед. журн. 2013. № 1. С. 214–217.
4. Лямина Н. П., Наливаева А. В., Сенчихин В. Н., Липчанская Т. П. Выраженность кардиоваскулярных и поведенческих факторов риска при маскированной и



- стабильной артериальной гипертензии у лиц молодой возрастной группы // Артериальная гипертензия. 2016. Т. 22, № 3. С. 244–252.
5. Кобалаева Ж. Д., Котовская Ю. В., Мусеев В. С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 864 с.
 6. Подзолков В. И., Тарзиманова А. И. Динамика биохимических маркеров дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией с фибрилляцией предсердий // Кардиология. 2016. Т. 56, № 8. С. 28–32.
 7. Климова А. С., Каменская Н. М. Резервы микроциркуляции и реактивности тканевого метаболизма у больных ИБС при различных стадиях хронической сердечной недостаточности // Рос. кардиол. журн. 2016. № 8 (136). С. 42–47.
 8. Menghini R., Casagrande V., Federici M. MicroRNAs in endothelial senescence and atherosclerosis // J. Cardiovasc Transl Res. 2013. Vol. 6 (6). P. 924–930.
 9. Ogata J., Fujihama M., Tomaki K. Stroke-prone spontaneously hypertensive rats as an experimental model of malignant hypertension // Acta Neuropathol. 1980. Vol. 51, № 3. P. 179–184.
 10. Романова Т. П. Способ моделирования внутримозговых гематом при артериальной гипертензии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1989. № 3. С. 80, 81.

Образец для цитирования:

Романова Т. П., Уварова И. А. Морфофункциональные изменения сосудов микроциркуляторного русла миокарда гипертензивных крыс при стрессе // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2017. Т. 17, вып. 2. С. 208–211. DOI: 10.18500/1816-9775-2017-17-2-208-211.

Cite this article as:

Romanova T. P., Uvarova I. A. Morphofunctional Changes in Microcirculatory Vessels of Hypertensive Rats' Cardiac Muscle under Stress. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology*, 2017, vol. 17, iss. 2, pp. 208–211 (in Russian). DOI: 10.18500/1816-9775-2017-17-2-208-211.
