УДК 616.127-002.4

НЕКОТОРЫЕ СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕКРОЗЕ МИОКАРДА РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Р.Ш.Матевосян

/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци, кафедра биологии/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: адреналиновые некрозы, окклюзия коронарной артерии, капилляры, ПОЛ, сывороточные ферменты

В патогенезе ишемии и некроза миокарда доминирующую роль играют нарушения обменных процессов, осуществляемых посредством капиллярного звена сосудистой системы сердца. В то же время, несмотря на большую практическую значимость, микроциркуляторная система (МЦС) и, в частности ее капиллярное звено, при ишемии миокарда изучена крайне недостаточно. Имеющиеся сведения о морфофункциональном состоянии МЦС миокарда как в норме, так и в условиях гемоциркуляторных нарушений различного генеза весьма отрывочны и не дают полной картины происходящих изменений. Большинство литературных данных в отношении состояния МЦС сердца при его повреждении носит описательный характер, в то время как только абсолютные величины позволяют дать правильную оценку наблюдаемым явлениям.

Настоящее исследование посвящено изучению состояния капиллярной системы миокарда, а также некоторым показателям метаболизма (ПОЛ, сывороточные ферменты) при его адреналиновом и коронарооккклюзионном повреждении в сравнительном аспекте.

Материал и методы

Опыты поставлены на 70 белых беспородных крысах-самцах массой тела 150–170 *г*. В I интактную группу (ИГ) вошли 10 крыс. Животным II группы (40 крыс) внутримышечно вводился адреналин гидрохлорид в дозе 3 *мг/кг*. Животным III группы (20 крыс) производилась перевязка нисходящей ветви левой коронарной артерии.

Животные II группы забивались декапитацией через 10 *мин*, 1 *ч*, 2 *ч*, 6 *ч*, 1, 3, 7, 15 дней после введения адреналина, а животные III группы – через 1, 3, 7, 15 дней после окклюзии коронарной артерии.

Морфофункциональное состояние капиллярного русла изучали на микроскопических препаратах, обработанных методом Гомори в модификации Сисакяна [8]. С помощью окулярного микрометра подсчитывали количество капилляров (L) и их диаметр (D). Обменную поверхность капилляров (ОПК) вычисляли по формуле πDL, емкость капиллярного русла (ЕКР) – по формуле πR^2L (R – радиус капилляра) [9].

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) в миокарде левого желудочка определяли по Владимирову и Арчакову [1]. Активность ферментов КФК, МВ КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ в сыворотке крови определяли оптимизированным кинетическим методом на анализаторе "Kone-Progress" (Финляндия).

Обработка цифровых данных осуществлялась методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента. Значения P, меньше 0,05, принимались в качестве показателей достоверного различия между сравниваемыми величинами.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований указывают на существенную роль микроциркуляторных изменений в развитии адреналиновых и коронарооккклюзионных некрозов миокарда, а также на более выраженную реакцию со стороны капиллярного русла в условиях действия повреждающей дозы адреналина.

Морфометрические подсчеты показали, что количество функционирующих капилляров через 10 *мин* после введения адреналина уменьшается на 7,6%, через 1 *ч* – на 18,9%, сопровождаясь уменьшением ОПК на 15,5%, а через 2 *ч* – на 31,9%. Уже через 6*ч* наблюдается резкое увеличение количества функционирующих капилляров (на 116%), а к 24 *ч* после введения адреналина к этому прибавляется и расширение просвета капилляров (21%), которое сохраняется до конца эксперимента (15 дней). По-видимому, уменьшение количества функционирующих капилляров в первые часы после введения адреналина можно объяснить переходом крови по анастомозам в вены, минуя капилляры, что и вызывает гипоксию миокарда, несмотря на увеличение коронарного кровотока, наблюдаемое при гиперкатехоламинемии.

Дальнейшее увеличение капиллярного кровоснабжения, вероятно, обусловлено сосудорасширяющим влиянием метаболитов (аденозина, инозина, гипоксантина, CO_2) [2], а также гистамина, возникающего в тучных клетках, для которых характерна периваскулярная локализация [3].

Реакция капиллярного русла миокарда после коронарной окклюзии несколько отличалась от реакции на введение адреналина (табл.1). Так если на 1-е сутки после введения адреналина число функционирующих капилляров было увеличено на 82% и оставалось на этом уровне до конца эксперимента (15-е сутки), то при коронарооккклюзионном поврежде-

нии миокарда в удаленных от некроза участках количество капилляров было увеличено всего на 31% и уже на 3-и сутки приближалось к исходным величинам. По-видимому, падение внутрисосудистого давления в мелких артериях и артериолах к периферии от места окклюзии вызывает замедление линейной и объемной скоростей кровотока в капиллярах, в которые начинает поступать кровь, бедная форменными элементами. Это обуславливает превращение большого количества капилляров в плазматические, а понижение внутрикапиллярного давления способствует их последующему закрытию.

Кроме того, сразу после окклюзии коронарной артерии в результате спазма артериол и прекапиллярных сфинктеров, по-видимому, происходит переход артериальной крови в венулы по анастамозам, минуя капилляры, что еще более усугубляет кислородное голодание тканей и расстройства тканевого обмена [7].

Наступающее ослабление микроциркуляции вызывает уменьшение доставки кислорода и энергетических материалов к клеткам, а также накопление продуктов обмена веществ, которые приводят в дальнейшем к расширению функционирующих капилляров. Причем и при адреналиновом, и при коронарооккклюзионном повреждении миокарда капилляры расширены в одинаковой степени в течение всех наблюдаемых сроков эксперимента. Отличие состояло в том, что при адреналиновых повреждениях расширение капилляров сопровождалось увеличением количества функционирующих капилляров. Несмотря на это, доставка кислорода к клеткам под воздействием катехоламинов отстает от их потребностей. При прохождении крови по коронарным артериям весь кислород утилизируется раньше, чем кровь достигает мельчайших разветвлений коронарных сосудов. Вследствие этого участки миокарда, кровоснабжаемые концевыми капиллярами, не получают кислород, возникает их гипоксия и развиваются мелкоочаговые некрозы.

Результаты проведенных экспериментов показали, что нарушения, наблюдаемые в капиллярном звене МЦС сердца, имеют очаговый характер и проявляются неравномерным окрашиванием капилляров, извилистостью, разрывом или деструкцией стенок, а иногда и отсутствием поперечной исчерченности мышечных волокон. Выявление способности кардиомиоцитов "впадать в спячку" или "гибернацию", наступающую после острой ишемии, когда часть клеток перестает сокращаться и отвечать на внешние стимулы, потребляя при этом минимум энергии и экономя кислород для активно сокращающихся кардиомиоцитов [10,11], позволяет рассматривать очаговость поражений при адреналиновых повреждениях с новых позиций.

При исследовании адреналиновых и коронарооккклюзионных поражений миокарда нами выявлены выраженные количественные различия в отношении степени ферментемии (табл. 1). Так, если активность КФК в сыворотке крови в первые сутки после введения адреналина повышалась на 104%, то в тот же срок эксперимента при коронарооккклюзионном по-

вреждении миокарда наблюдался рост активности КФК всего на 52%. Большая степень выраженности ферментемии при введении токсических доз адреналина наблюдалась и в отношении остальных изучаемых ферментов (МВ КФК, АСТ, АЛТ, ЛДГ). Повышение активности КФК в плазме крови при патологических состояниях рассматривается большинством авторов как результат нарушения мембранной проницаемости [5]. По-видимому, введение токсических доз адреналина, как повреждающий фактор, намного сильнее коронароокклюзионного повреждения.

Таблица 1

Показатели энзимограммы крови после введения адреналина и окклюзии коронарной артерии

Группа животных	Дни	Абсолютная активность ферментов (Е/л)					Ферментные коэффициенты		
		КФК	МВ-КФК	АСТ	АЛТ	ЛДГ	КФК/АСТ	КФК/ЛДГ	АСТ/АЛТ
I (ИГ) n=10		142,4±42,8	11,9±0,34 (8,36)	50,3±1,54	37,8±2,4	569,6±24,1	2,81	0,25	1,33
II (адреналин) n=40	1-й	290,5± 3,6	22,8±0,52 (7,86)	60,2±2,84	43,8±2,12	907,8±32,8	4,8	0,32	1,37
	% к ИГ	+104***	+92***	+10*	+16	+60***			
	2-й	277,0±3,9	21,7±0,43 (7,83)	80,9±4,27	45,3±2,28	1038±41,3	3,42	0,27	1,78
	% к ИГ	+95***	+82***	+61***	+20***	+82***			
	5-й	254,4±4,12	19,9±0,44 (7,82)	72,9±3,84	56,5±4,11	974,8±33,9	3,48	0,26	1,29
	% к ИГ	+79***	+67***	+45***	+50**	+71***			
III (окклюзия коронарной артерии) n=20	1-й	215,7±14,4	17,32±1,02 (8,03)	56,1±1,93	39,3±1,8	732±41,7	3,8	0,29	1,43
	% к ИГ	+52***	+46***		+4	+29**			
	2-й	205,4±186	12,9±0,27 (6,3)	75,4±10,8	40,5±1,23	837,3±46,6	2,72	0,25	1,86
	% к ИГ	+44**	+8	+50*	+7	+47***			
	5-й	188,9±19,9	12,2±0,12 (6,46)	67,9±7,33	50,7±2,9	786±34,9	2,78	0,24	1,34
	% к ИГ	+33*	+2,5	+35*	+34**	+38***			

Примечание. В скобках – доля МВ КФК (в %) от общей активности КФК.
* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$

В то же время содержание липидных перекисей в сердечной мышце при ее адреналиновом повреждении через сутки было повышено на 425%, однако, постепенно снижаясь, к 15-му дню эксперимента не от-

личалось от нормы. А при коронароокклюзионном повреждении миокарда исходное повышение ПОЛ отмечалось в меньшей степени (на 211 %), однако оставалось повышенным (на 78%) до конца эксперимента (табл. 2).

Таблица 2

Количественные показатели, характеризующие морфофункциональное состояние капиллярной системы и ПОЛ миокарда при введении адреналина и окклюзии коронарной артерии

Группа животных	Дни	Общая длина капилляров (*мм*)	Диаметр капилляров (*мкм*)	Обменная поверхность капилляров (*мм²*)	Емкость капиллярного русла (*мм³*)	ПОЛ (*нмоль/г*)
I (ИГ) n=10		2095±171	6,49±0,16	42,6 ±1,2	0,065±0,004	0,051±0,003
II (адреналин) n=40	1-й	381760±541	7683±0617	93,9±1,9	0,183±0,004	0,268±0,002
	% к ИГ	+82**	+21***	+120***	+182***	+425***
	3-й	3431,5±312	8,19±0,12	88,24±1,7	0,180±0,003	0,089±0,007
	% к ИГ	+64***	+26***	+107***	+177***	+75***
	7-й	3531,6±240	8,41±0,15	92,26±2,3	0,195±0,001	0,070±0,011
	% к ИГ	+69***	+30***	+119***	+200***	+37*
	15-й	3803,5±215	7,95±0,11	94,94±2,1	0,189±0,003	0,050±0,011
	% к ИГ	+82***	+22***	+123***	+191***	-2
III (окклюзия коронарной артерии) n=20	1-й	2734±99	8,2±0,26	70,0±2,20	0,14±0,011	0,392±0,02
	% к ИГ	+31***	+26***	+60***	+115***	+211***
	3-й	1880±22	8,4±0,17	49,6±1,08	0,10±0,0013	0,247±0,011
	% к ИГ	−11	+29***	+16***	+54***	+96***
	7-й	2325±67	8,5±0,23	62,0±1,81	0,13±0,004	0,231±0,029
	% к ИГ	+11	+30***	+45***	+100***	+83***
	15-й	2219±150	8,0±0,30	54,4±5,10	0,10±0,08	0,224±0,009
	% к ИГ	+6	+23***	+27***	+54***	+78***

* P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

Интересен тот факт, что увеличение ОПК и ЕКР, происходящее за счет расширения капилляров и более выраженное на 1-й день как после окклюзии, так и после введения адреналина, коррелирует с максимальной интенсивностью ПОЛ. Тенденция к уменьшению диаметра капилляров в последующие дни происходит при заметном снижении ПОЛ.

Установлено [4], что в условиях экспериментального некроза миокарда, вызванного окклюзией коронарной артерии, имеет место естественная реоксигенация, возникающая в результате активной гиперемии и образования коллатералей. В этих условиях реализуются условия, необхо-

димые для образования свободных радикалов и индукции ПОЛ: накопление восстановленных переносчиков – доноров электронов в сочетании с наличием молекулярного кислорода. По-видимому, более длительное повышение активности ПОЛ при коронарооккклюзионном повреждении миокарда по сравнению с адреналиновым, наблюдаемое в наших экспериментах, может объясняться расширением зоны некроза и составлять основу так называемых непрерывно рецидивирующих инфарктов миокарда [6].

Поскольку кровоснабжение является определяющим фактором для выживания ткани, то размер некроза должен зависеть от уровня кровотока в ишемизированной области, что, как показывают результаты наших экспериментов, проявляется взаимосвязью между капиллярным кровоснабжением и активностью КФК – маркера некроза миокарда.

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что нарушения морфофункционального состояния капиллярной системы сердца при его адреналиновых и коронарооккклюзионных повреждениях имеют количественные отличия. С другой стороны, анализ механизмов микрососудистых изменений при воздействии на организм повреждающих факторов различной природы показывает, что в совокупности сдвигов нет каких-либо особых морфофункциональных проявлений, выходящих за рамки типичных компенсаторно-приспособительных реакций. Как правило, в условиях ишемии различного генеза имеют место выраженные в разной степени феномены интенсификации или истощения, присущие системе микроциркуляции, а именно, взаимозависимые изменения количества функционирующих капилляров и их диаметра.

Поступила 15.05.99

ՍՐՏԱՄԿԱՆԻ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԻ ԵՎ ՄԵՏԱԲՈԼԻԶՄԻ ՈՐՈՇ ՏԵՂԱՇԱՐԺԵՐ ՏԱՐԲԵՐ ԾԱԳՄԱՆ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ՆԵԿՐՈԶԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Հ.Շ.Մաքևոսյան

Ուսումնասիրված է սրտամկանի մազանոթային համակարգի ձևաբանաֆունկցիոնալ վիճակը, լիպիդային պերօքսիդացման ինտենսիվությունը և շիճուկային ֆերմենտների ակտիվությունը պսակաձև անոթի խցանման և աղրենալինային ախտահարման պայմաններում:

Ցույց է տրված, որ մազանոթային համակարգի ընդհանուր մակերեսի և նրա ծավալի մեծացումը առավել արտահայտվում է փորձարարական նեկրոզից մեկ օր հետո:

Վերոհիշյալ տեղաշարժերն ուղեկցվում են լիպիդային պերօքսիդացման ուժեղացումով և շիճուկային ֆերմենտների ակտիվության բարձրացմամբ:

Սրտամկանում դիտվող տեղաշարժերը ավելի ուժգին են արտահայտված աղրենալինային ախտահարման դեպքում:

SOME SHIFTS OF MYOCARDIUM STRUCTURE AND METABOLISM UNDER THE INFLUENCE OF EXPERIMENTAL NECROSIS OF DIFFERENT ORIGIN

R.Sh.Matevossian

The morphofunctional condition of myocardium capillary system, intensity of lipid peroxidation, and activization of serum enzymes in the coronary artery occlusion and adrenaline injury was studied

It is shown that the increase of the general surface and the capacity of the capillary system is more expressed on the following day of experimental necrosis.

The above-mentioned shifts are accompanied by growth of serum enzymes activity and increase of lipid peroxidation.

The observed changes are more marked in the adrenaline injury.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
2. *Воробьев Л.П., Маев И.В., Вьючнова Е.С.* Кардиология, 1993, 2, с. 56.
3. *Галоян А.А., Абрамян С.С.* Нейрохимия, 1997, 7, 3, с.248.
4. *Коган А.Х.,Сыркин А.Л., Дриницина С.В.* Кардиология, 1997, 37, 12, с. 67.
5. *Комаров Ф.И.* Диагностика и лечение внутренних болезней. М., 1998.
6. *Меерсон Ф.З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М., 1984.
7. *Мчедлишвили Г.И.* В кн.: Патологическая физиология. Томск, 1994, с.135.
8. *Сисакян С.А.* Кровообращение, 1973, 4, с.3.
9. *Сисакян С.А., Матевосян Р.Ш.* Способ паталогоанатомической диагностики нарушений кровоснабжения миокарда. Авторское свидетельство N 1663485, 1991.
10. *Braunwald E., Kloner R.* Circulation, 1982, 66, p.1146.
11. *Rahimtoola S.H.* Circulation, 1985, 72, p.123.