

## НАЧАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ “ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО СЕРДЦА”

В.А.Фролов, Г.А.Дроздова, П.Риегер\*, М.Л.Благонравов

*Кафедра патологической физиологии Российского университета дружбы народов, Москва; \*Институт патологии Гайдельбергского университета, Германия*

У кроликов моделировали артериальную гипертензию по Goldblatt. Через 1, 2, 4 и 6 нед сердца экстирпировали для морфологического исследования (также и у контрольной группы животных). В полутонких срезах левого и правого желудочков проводили морфометрию с использованием сетки Автандилова, в ультратонких срезах — электронную микроскопию. Установлено, что гипертрофия миокарда начинает формироваться на ранних стадиях процесса, причем сначала в правом желудочке сердца. В период 1-4 нед происходит усиление апоптоза в кардиомиоцитах обоих желудочков сердца, интенсивность которого коррелирует со степенью развития гипертрофии миокарда. Делается вывод о том, что апоптоз, по-видимому, является механизмом, ограничивающим развитие гипертрофии сердечной мышцы.

**Ключевые слова:** миокард, артериальная гипертензия, гипертрофия, апоптоз

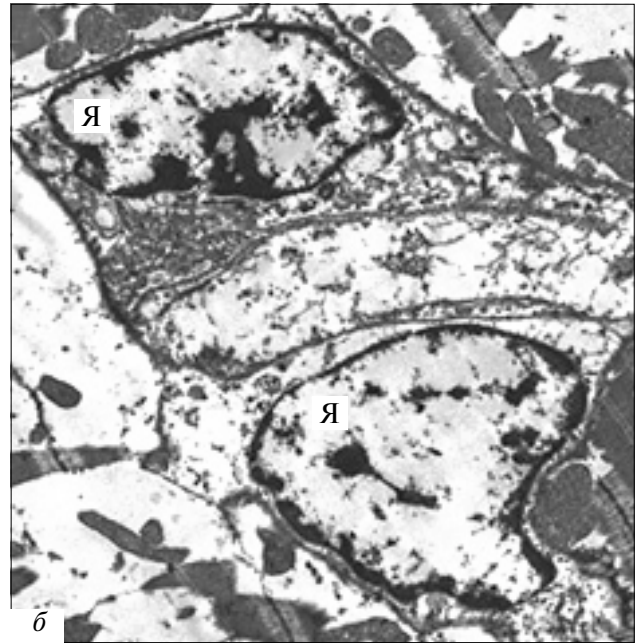
Основы формирования не только гипертрофии миокарда, но и комплекса изнашивания гипертрофированного сердца при артериальной гипертензии закладываются в начале процесса ее развития [3]. В связи с этим представляло интерес изучить морфологические изменения в сердечной мышце на самых ранних стадиях “гипертонического сердца”, оценить интенсивность апоптоза в кардиомиоцитах, значимость которого для интрамиокардиальных процессов показана рядом исследователей [5-8].

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

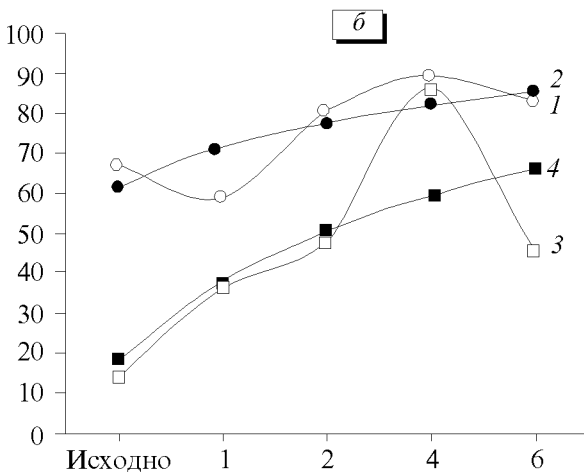
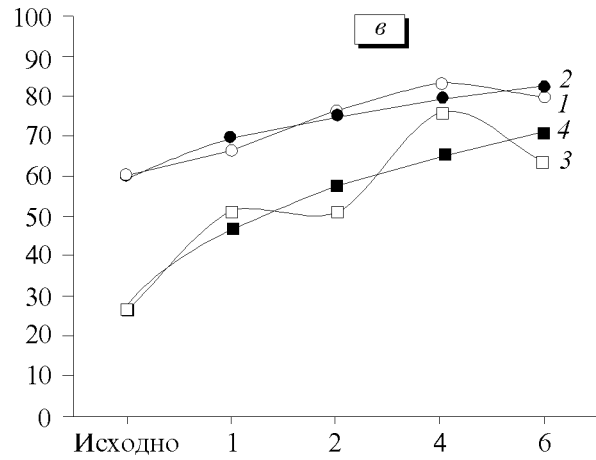
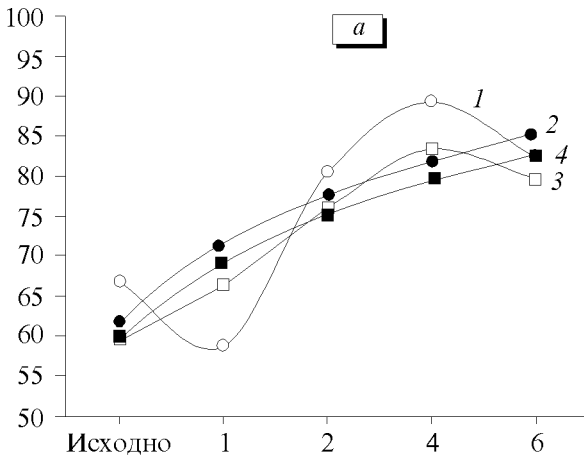
Эксперименты были проведены на 18 самцах кроликов шиншилла, массой 3.0-3.5 кг. Животные были разделены на 6 групп (из них одна — контрольная). У остальных кроликов моделировалась артериальная гипертензия по Goldblatt сужением брюшной аорты на  $\frac{1}{3}$  от исходного диаметра над местом отхождения от нее почечных артерий. При таком методе моделирования у животных уже через неделю после операции отмечалось достоверное повышение как систолического, так и диастолического артериально-

го давления [3]. Через 1, 2, 4 и 6 нед после операции животным под наркозом вскрывали грудную клетку и проводили перфузию сердца через восходящую аорту 2.5% раствором глутарового диальдегида. Далее иссекали участки папиллярных мышц левого и правого желудочка сердца, которые обрабатывали по общепринятой методике и заливали в аралдит. На ультрамикротоме “Reichert-Jung-Ultracut” приготавливались полутонкие и ультратонкие срезы. Полутонкие срезы окрашивали по P.Anthony *et al.* [4] и изучали в световом микроскопе при иммерсионном увеличении. С помощью сетки Автандилова проводилась морфометрия в 30 полях зрения в каждой серии экспериментов. Оценивали количество мышечных волокон, клеточных ядер, коллагена, кровеносных сосудов, участков деструкции мышечных волокон и объема внеклеточных пространств (в объемных процентах). Для характеристики интенсивности апоптоза мы применяли разработанную нами методику. При морфометрии подсчитывали общее количество клеточных ядер, а среди них — количество ядер, лежащих или в полностью разрушенных клетках, или вне клеток и даже в кровеносных сосудах (рис. 1). Такие ядра мы условно назвали “свободно лежащими ядрами” (СЛЯ). Выраженное в процентах отношение количества СЛЯ к об-

Адрес для корреспонденции: frolov@med.pfu.edu.ru. Фролов В.А.



**Рис. 1.** “Свободно лежащие” ядра в кардиомиоцитах при артериальной гипертензии. Полутоновый (а,  $\times 100$ ) и ультратонкий (б,  $\times 5000$ ) срезы левого желудочка сердца при четырехнедельной артериальной гипертензии. Иммерсионное увеличение. Я — ядро.



**Рис. 2.** Динамика мышечной массы сердца при артериальной гипертензии. а — динамика мышечной массы левого (1) и правого (3) желудочков сердца, 2 и 4 — линии тренда для левого и правого желудочков сердца соответственно. Соотношение динамики мышечной массы (1) и индекса апоптоза (3) в левом (б) и правом (в) желудочке сердца, 2 и 4 — линии тренда для мышечной массы и индекса апоптоза соответственно. По горизонтали — сроки артериальной гипертензии (нед), по вертикали — объемные проценты.

**Таблица 1.** Морфометрия полутонких срезов левого желудочка сердца, объемные проценты ( $M \pm m$ )

Срок исследования	Мышечные волокна	Ядра	СЛЯ	Индекс апоптоза, %	Коллаген	Сосуды	Участки деструкции	Внеклеточное пространство
Контроль	66.70±1.89	1.77±0.17	0.27±0.19	14±5	2.13±0.39	4.17±0.58	1.73±0.32	26.2±1.8
1-я неделя	58.70±1.23*	1.77±0.24	0.83±0.18*	36±7*	3.17±0.41	3.47±0.75	2.73±0.65	32.80±1.15*
2-я неделя	80.50±1.56*	2.60±0.41	1.50±0.34*	48±7*	2.52±0.57	4.07±0.72	5.80±0.51*	10.50±0.96*
4-я неделя	89.40±0.81*	3.73±0.42	2.93±0.28*	86±4*	2.00±0.37	1.13±0.17*	3.53±0.38*	3.73±0.39*
6-я неделя	82.5±1.09*	1.87±0.25	1.03±0.20*	45±9*	1.43±0.28	2.87±0.42*	3.33±0.34*	11.4±1.1*

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: \* $p \leq 0.05$  по сравнению с контролем.

**Таблица 2.** Морфометрия полутонких срезов правого желудочка сердца, объемные проценты ( $M \pm m$ )

Срок исследования	Мышечные волокна	Ядра	СЛЯ	Индекс апоптоза, %	Коллаген	Сосуды	Участки деструкции	Внеклеточное пространство
Контроль	59.70±1.67	2.90±0.37	0.60±0.15	26±7	2.20±0.39	7.83±0.93	2.33±0.35	27.5±1.5
1-я неделя	66.30±1.29*	1.53±0.19*	0.90±0.15	51±8*	5.50±0.64*	4.33±0.59*	4.01±0.59*	22.30±1.35*
2-я неделя	76.1±1.0*	1.47±0.19*	0.83±0.16	51±7*	2.23±0.28	5.23±0.78*	3.43±0.40*	15.00±0.26*
4-я неделя	83.4±1.4*	3.40±0.36	2.47±0.33*	76±6*	2.20±0.39	2.67±0.62*	2.9±0.39	8.43±0.91*
6-я неделя	79.80±1.08*	1.77±0.31*	1.33±0.19*	64±10*	6.13±0.72*	3.80±0.43*	2.33±0.32	8.53±1.05*

шему количеству ядер оценивалось нами как индекс апоптоза.

Все числовые данные подвергались статистической обработке с помощью статистических программ, разработанных на кафедре патологической физиологии РУДН. Результаты обрабатывали с помощью *t* критерия Стьюдента (за достоверную принималась разность средних при  $p \leq 0.05$ ), корреляционного анализа, позволявшего оценить связь между отдельными процессами или параллелизм в их развитии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По мере развития процесса увеличивается мышечная масса обоих желудочков сердца (табл. 1, 2; рис. 2, *a*), причем в правом желудочке этот процесс начинается раньше, чем в левом. Это согласуется с данными Е.Л.Полоцкой [2], которая, анализируя динамику электрической оси сердца у больных с гипертонической болезнью, показала, что в условиях артериальной гипертензии гипертрофия правого желудочка сердца начинает формироваться раньше гипертрофии левого желудочка. Данные проведенной нами морфометрии соответствуют нашей концепции о ведущей роли правого желудочка в регуляции деятельности сердца в норме и при патологии [1,4].

Также следует обратить внимание на сильную достоверную корреляцию между степенью

увеличения мышечной массы сердца и индексом апоптоза, характерную для обоих желудочков сердца (рис. 2, *б, в*). Поскольку апоптоз не может стимулировать увеличение массы миокарда, мы предположили, что увеличение мышечной массы ведет к стимуляции апоптоза, т.е. апоптоз может быть фактором, лимитирующим развитие гипертрофии сердца.

Таким образом, формирование гипертрофии сердца при артериальной гипертензии начинается на самых ранних стадиях процесса, и апоптоз кардиомиоцитов является одним из регуляторов этого процесса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Казанская Т.А., Фролов В.А. Правый желудочек сердца. М., 1995.
2. Полоцкая Е.Л. // Тер. архив. 1957. Вып. 5. С. 89-93.
3. Фролов В.А., Дроздова Г.А. Гипертоническое сердце. Баку, 1984. С. 180.
4. Anthony P., di Sant A., Karen L., De Mesu J. // Am. J. Clin. Path. 1984. Vol. 81, N 1. P. 1445-1451.
5. Hatem S. // Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris). 1997. Vol. 46, N 8 P. 513-516.
6. Kang P.M., Haunstetter A., Aoki H. et al. // Circ. Res. 2000. Vol. 87, N 2. P. 118-125.
7. Klupa T. // Przegl. Lek. 1998. Vol. 55, N 10. P. 528-531.
8. Kumar D., Jugdutt B.I. // J. Lab. Clin. Med. 2003. Vol. 142, N 5. P. 288-297.

Получено 22.12.03