
ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТА ЭНАПА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ПРОСТРАНСТВ ПО ОСИ МИОКАРД — АОРТА — БЕДРЕННАЯ АРТЕРИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ СТРЕССА

Н.А. Кулик

Кафедра дополнительного профессионального
образования и поликлинической терапии
Институт медицинского образования

Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого
ул. Б. Санкт-Петербургская, 41, Великий Новгород, Россия, 173003

Проведено сравнение данных морфометрии для определения взаимосвязи между ремоделированием миокарда и сосудов и различными вариантами вегетативного сопровождения стресса крыс-самцов линии Вистар при хроническом адренергическом и хроническом холинэргическом стрессе и под влиянием препарата из группы ингибиторов АПФ — энапа. Результаты показали, что ремоделирование миокарда ЛЖ, аорты и бедренной артерии с изменением объемной плотности внеклеточных пространств наблюдалось при всех вариантах вегетативного обеспечения хронического стресса по сравнению с контролем. В аорте и бедренной артерии при различных моделях хронического стресса не был выявлен протективный эффект ингибитора АПФ, более того, при хроническом ХС (холинэргический стресс) введение энапа усиливало ремоделирование внеклеточных пространств бедренной артерии. В миокарде ЛЖ наблюдался протективный эффект энапа на ремоделирование ВКП только при хроническом АС (адренэргический стресс).

Ключевые слова: ремоделирование, сердце, сосуды, внеклеточные пространства, стресс.

Многочисленные исследования последних лет посвящены вегетативной дисфункции при стрессобусловленных заболеваниях: артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца [1; 2]. Показано, что нарушения регуляции характеризуются снижением парасимпатических и увеличением симпатических влияний на сердце и периферические сосуды [3]. Гиперсимпатикотония рассматривается не только как механизм повышения АД и ЧСС, но и как фактор, способствующий развитию гипертрофии левого желудочка [4]. При этом в клинической практике иногда сердце долго остается интактным, а имеется поражение сосудов. Чем можно объяснить отсутствие гипертрофии левого желудочка и наличие значительных нарушений диастолических свойств миокарда или увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий у части больных АГ?

Какие морфологические процессы являются основой для ремоделирования сердца и сосудов и как влияет антигипертензивная терапия на регресс этих изменений? В последнее время в литературе появляются сведения о преимущественной реорганизации структур внеклеточного матрикса, что рассматривается как результат раннего ремоделирования миокарда ЛЖ [5; 6]. В более ранних работах нашей группы при моделировании острого стресса прежде всего были продемонстрированы изменения внеклеточных жидкостных пространств [7; 8]. Представляется интересным исследование внеклеточных пространств в миокарде и крупных сосудах при хроническом стрессе и под влиянием терапии.

Цель исследования. Изучить ранние структурные изменения в миокарде, аорте и бедренной артерии в зависимости от превалирования модели стресса и ис-

следовать влияние энапа на ремоделирование сердца и сосудов при хроническом адренергическом и хроническом холинергическом стрессе.

Материал и методы исследования. Эксперимент проводился на крысах-самцах линии Вистар, сопоставимых по возрасту и массе (200 ± 20 г). Животные содержались в помещении с температурой воздуха 22°C с 12-часовым циклом свет/темнота. Животные имели свободный доступ к воде и пище.

Экспериментальное исследование проводилось в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных, используемых в эксперименте (Директива 86/609/ЕЕС). Протокол эксперимента, содержание животных и выведение их из опыта были составлены в соответствии с принципами биоэтики, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и приказе МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики».

В эксперименте создавались модели двух вариантов стресса — хронического адренергического стресса (АС), хронического холинергического стресса (ХС) и хронического смешанного стресса (СС). Моделирование всех вариантов стресса производилось путем интраперитонеального введения лекарственных препаратов, дозы которых были максимальными терапевтическими для человека в пересчете на килограмм массы тела. Главным условием было отсутствие при данной дозе препарата некроза кардиомиоцитов.

В I серии эксперимента при моделировании хронического адренергического стресса 20 крысам на протяжении 2 недель три раза в сутки интраперитонеально вводился адреналин из расчета 50 мкг/кг.

Во II серии эксперимента при моделировании хронического холинергического стресса 20 крысам на протяжении 2 недель три раза в сутки интраперитонеально вводился антихолинэстеразный препарат прозерин из расчета 20 мкг/кг.

С целью исследования при различных вариантах стресса протективного действия препаратов группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на структурное ремоделирование миокарда ЛЖ и сосудов в III и IV сериях дополнительно к адреналину или прозерину внутривенно вводили препарат энап (эналаприлат) в дозе 20 мкг/кг.

Через 2 недели введения препаратов под эфирным наркозом проводилась декапитация животных и забор материала на исследование. Контрольную группу составили 20 крыс, не подвергавшихся медикаментозным и стрессорным воздействиям. Морфометрия парафиновых срезов, окрашенных по Ван-Гизону, проводилась с помощью сетки Г.Г. Автандилова (1990) в 9 полях зрения в миокарде левого желудочка (ЛЖ), в 9 полях зрения меди брюшной аорты и в 9 полях зрения меди бедренной артерии у каждой крысы во всех сериях эксперимента. Производился подсчет в объемных процентах (об.%) объема внеклеточного пространства (ВКП).

При статистической обработке полученных данных из методов непараметрической статистики использовался метод сравнения данных по медиане ($M \pm Sd$) — критерий Фридмана с коэффициентом конкордации Кэндалла. Весь статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 99.

Результаты исследования. При анализе данных морфометрии показано, что в миокарде ЛЖ при моделировании АС под влиянием энапа (III серия эксперимента) объемная плотность ВКП ($M = 10,99 \pm 4,25$ об.%) была достоверно ниже по сравнению с I серией эксперимента при введении адреналина ($M = 15,09 \pm 8,34$ об.%, $p < 0,05$) (рис. 1).

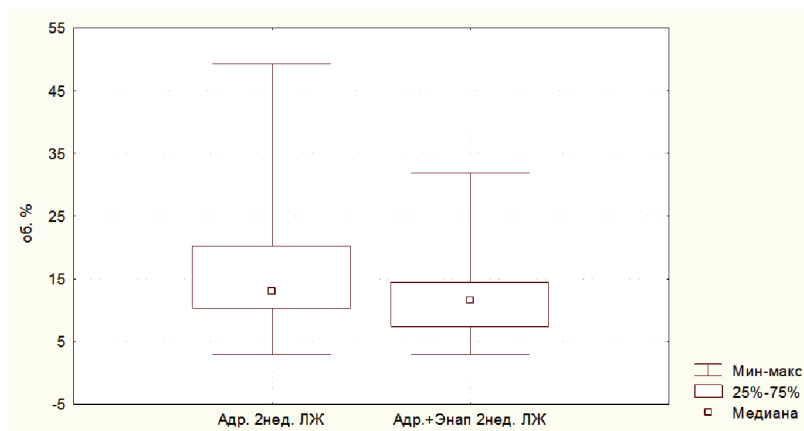


Рис. 1. Объемная плотность ВКП (об.%) в миокарде левого желудочка через 2 недели введения препаратов в сериях эксперимента

При моделировании ХС под влиянием энапа (IV серия эксперимента) значительных изменений объема ВКП по сравнению с II серией эксперимента не произошло: объем ВКП в ЛЖ при ХС составил $M = 10,41 \pm 6,82$ об.%, при одновременном введении прозерина и энапа — $7,94 \pm 4,83$ об.%, ($p > 0,05$) (рис. 2).

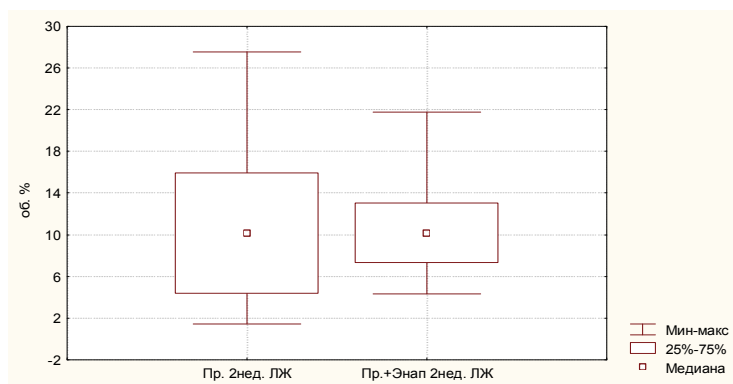


Рис. 2. Объемная плотность ВКП (об.%) в миокарде левого желудочка через 2 недели введения препарата в сериях эксперимента

Таким образом, ремоделирование миокарда ЛЖ с изменением объемной плотности ВКП наблюдалось при всех вариантах вегетативного обеспечения хронического стресса. Однако несмотря на снижение показателей ВКП при одновременном введении адреналина и энапа и прозерина и энапа общая объемная плотность ВКП оставалась в 1,8 раза выше значений контрольной серии ($6,76 \pm 2,26$ об.%, $\chi^2 = 12,462$; $p < 0,00042$) при АС и в 1,4 раза выше при ХС ($6,76 \pm 2,26$ об.%, $\chi^2 =$

= 6,000; $p < 0,014$). Можно предположить, что энап оказывает умеренное протективное действие на ВКП миокарда ЛЖ при хроническом АС.

В аорте через 2 недели под влиянием адреналина медиана показателя объема ВКП составила $M = 21,03$ об.%, а при введении прозерина — $M = 22,0$ об.%, тогда как в контрольной серии $M = 13,5$ об.% ($\chi^2 = 10,939$, $p = 0,0009$). Интересные результаты были получены после введения энапа. При моделировании АС с введением энапа объем ВКП увеличился по сравнению с только с введением адреналина и составил $M = 28,67$ об.% ($\chi^2 = 6,259$, $p < 0,012$). То есть при моделировании адренергического стресса протективного эффекта энапа на ремоделирование ВКМ по ВКП не наблюдалось.

При одновременном введении прозерина и энапа объем ВКП несколько увеличивался, но увеличение не являлось достоверным (рис. 3).

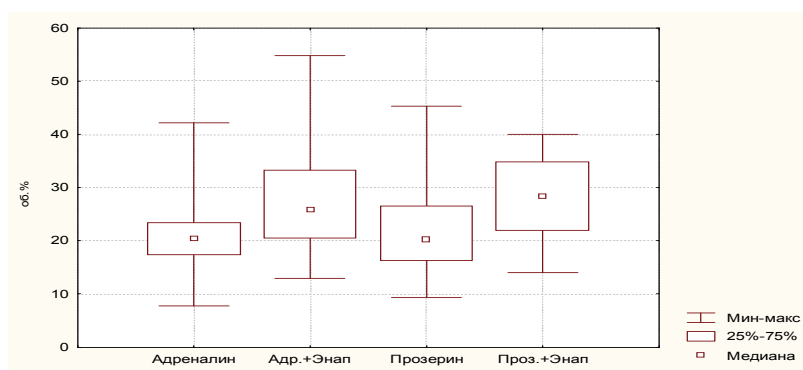


Рис. 3. Объемная плотность ВКП (об.%) в средней оболочке аорты через 2 недели введения препарата в сериях эксперимента

В бедренной артерии плотность ВКП в контрольной серии составляла $M = 15,6$ об.%, при моделировании АС — $M = 20,1$ об.% ($\chi^2 = 5,1219$, $p = 0,024$) и при моделировании ХС — $M = 19,25$ об.% ($\chi^2 = 8,047$; $p < 0,0046$). После совместного введения адреналина и энапа достоверных различий по объему ВКП с I серией эксперимента не выявлено (рис. 4), но при введении энапа одновременно с прозеринном сопровождалось достоверным увеличением объема ВКП $M = 23,41$ об.% ($\chi^2 = 10,714$; $p < 0,001$) по сравнению со II серией (рис. 5).

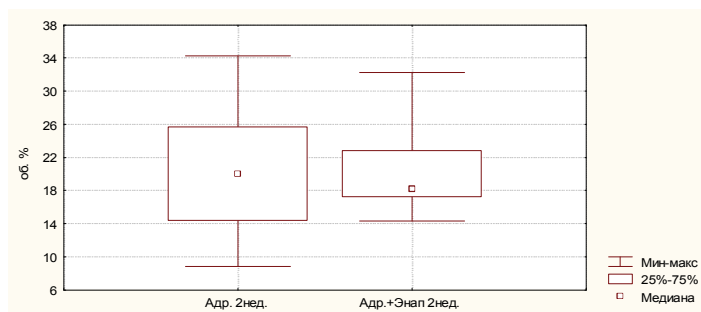


Рис. 4. Объемная плотность ВКП (об.%) в средней оболочке бедренной артерии через 2 недели введения препарата в сериях эксперимента

То есть в бедренной артерии при обоих вариантах стресса не наблюдалось какого-либо протективного эффекта энапа, более того, при хроническом ХС введение энапа усиливало ремоделирование внеклеточных пространств.

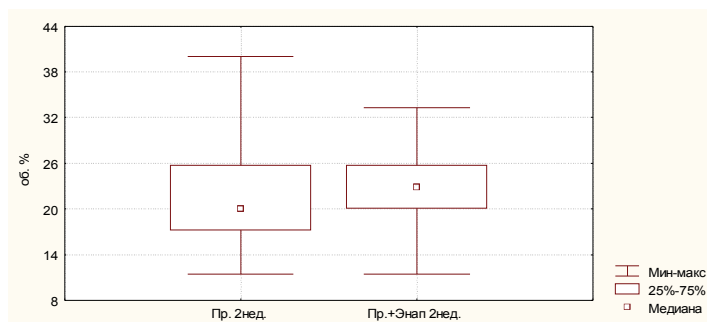


Рис. 5. Объемная плотность ВКП (об.%) в средней оболочке бедренной артерии через 2 недели введения препарата в сериях эксперимента

Выводы. Таким образом, в миокарде ЛЖ наблюдался протективный эффект энапа на ремоделирование ВКП только при хроническом АС. В аорте и бедренной артерии при различных моделях хронического стресса не был выявлен протективный эффект ингибиторов АПФ, более того, при хроническом ХС введение энапа усиливало ремоделирование внеклеточных пространств бедренной артерии.

Полученные в ходе эксперимента неожиданные результаты говорят о необходимости проведения дополнительных исследовательских работ с целью более детального изучения влияния ингибиторов АПФ на ремоделирование сердца и сосудов в зависимости от варианта вегетативной реакции на стресс.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension // *J Hypertens*. 1998. V. 6. P. 1979—1987.
- [2] Joyner M.J., Charkoudian N., Wallin B.G. A sympathetic view of the sympathetic nervous system and human blood pressure regulation // *Exp Physiol*. 2008. V. 93. P. 715—724.
- [3] Grassi G., Seravalle G., Quarti-Trevano F. et al. The ‘neuroadrenergic hypothesis’ in hypertension: current evidence // *Exp Physiol*. 2009. V. 95. № 5. P. 581—586.
- [4] Burns J., Sivananthan M.U., Ball S.G. et al. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging determined left ventricular mass in essential hypertension // *Circulation*. 2007. V. 115. P. 1999—2005.
- [5] Briest W. The Role of Extracellular Matrix in the Development of Experimental Cardiac Hypertrophy // *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology*. 2007. P. 830—838.
- [6] Plein S., Kidambi A. Understanding LV Remodeling Following Myocardial Infarction // *Cardiovascular Imaging or the American College of Cardiology*. 2012. V. 5. № 9. P. 894—896.
- [7] Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В., Губская П.М., Котина М.Н. Влияние однократного и длительного введения катехоламинов на жидкостные пространства миокарда крыс // *Российский медицинский журнал*. 2011. № 2. С. 23—27.
- [8] Rubanova M.P., Zhmaylova S.V., Antonov E.K. Change of extracellular spaces of myocardium change of myocardium in simulation of various options of acute stress in the experiment // *Vestnik of Novgorod State University*. 2011. V. 62. P. 43—48.

REFERENCES

- [1] *Grassi G.* Role of the sympathetic nervous system in human hypertension // *J Hypertens.* 1998. V. 6. P. 1979—1987.
- [2] *Joyner M.J., Charkoudian N., Wallin B.G.* A sympathetic view of the sympathetic nervous system and human blood pressure regulation // *Exp Physiol.* 2008. V. 93. P. 715—724.
- [3] *Grassi G., Seravalle G., Quarti-Trevano F. et al.* The 'neuroadrenergic hypothesis' in hypertension: current evidence // *Exp Physiol.* 2009. V. 95. N 5. P. 581—586.
- [4] *Burns J., Sivanathan M.U., Ball S.G. et al.* Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging determined left ventricular mass in essential hypertension // *Circulation.* 2007. V. 115. P. 1999—2005.
- [5] *Briest W.* The Role of Extracellular Matrix in the Development of Experimental Cardiac Hypertrophy // *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology.* 2007. P. 830—838.
- [6] *Plein S., Kidambi A.* Understanding LV Remodeling Following Myocardial Infarction // *Cardiovascular Imaging or the American College of Cardiology.* 2012. V. 5. N 9. P. 894—896.
- [7] *Weber V.R., Rubanova M.P., Zhmaylova S.V., Gubskaya P.M., Kopina M.N.* Influence of acute and chronic administration of catecholamines on the liquid space of rat myocardium // *Russian Medical Journal.* 2011. N 2. P. 23—27.
- [8] *Rubanova M.P., Zhmaylova S.V., Antonov E.K.* Change of extracellular spaces of myocardium change of myocardium in simulation of various options of acute stress in the experiment // *Vestnik of Novgorod State University.* 2011. V. 62. P. 43—48.

POSSIBLE PROTECTIVE EFFECT OF ENAP IN REMODELING THE EXTRACELLULAR SPACE ALONG HEART-AORTA-FEMORAL ARTERY AXIS IN DIFFERENT TYPES OF STRESS

N.A. Kulik

Institute of Medical Education
Yaroslav-the-Wise Novgorod State University
Bolshaya St. Petersburgskaya str., 41, Velikiy Novgorod, Russia, 173003

At present there is no sufficient experimental data about adrenergic as well as parasympathetic effects on structural remodeling of myocardium and in the walls of large blood vessels. In the clinical research organoprotective effect of ACE inhibitor was widely discussed, the ACE inhibitor being connected with the suppression of the activity of renin-angiotensin-aldosterone system and the sympathetic nervous system. This notwithstanding, there are no well-outlined information about regression of the earliest evidence for remodeling of heart and blood vessels on extracellular level against the background of antihypertensive therapy. To determine the relation between remodeling of myocardium and blood vessels in different variants of accompanying vegetative stress we have compared the morphometrical data in rats of Vistar line under the influence of chronic adrenergic and cholinergic stress with the effect of medicine from ACE inhibitor group — Enap. The results showed that the remodeling of left ventricular myocardium, aorta and femoral artery took place under the conditions of all variants of vegetative provision of chronic stress being compared with the control group. Protective effect of ACE inhibitors was not observed in aorta and femoral artery under different models of chronic stress; moreover, in cases of chronic stress Enap administration increased remodeling of extracellular space of femoral artery. In the left ventricular myocardium, the protective effect of Enap was observed on remodeling of extracellular space only in case of chronic adrenergic stress.

Key words: remodeling, heart, blood vess.