

МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНИ ЛЕГКИХ И СЕРДЦА КРЫС С ИНДУЦИРОВАННОЙ МОНОКРОТАЛИНОМ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

И.А. Швед, И.Э. Адзериho, Т.Э. Владимирская, Д.Л. Ермолинская, Н.Н. Веялкина

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Легочная гипертензия (ЛГ) — это заболевание, которое характеризуется повышением среднего артериального давления в малом круге кровообращения до 25 мм рт. ст. и больше (в норме этот показатель колеблется от 12 до 16 мм рт. ст.) и увеличением сосудистого сопротивления, что в дальнейшем приводит к гипертрофии правых отделов сердца и в конечном итоге — сердечной недостаточности и отеку легких. ЛГ — тяжелое, быстро прогрессирующее заболевание [1, 2]. Среди наиболее ранних изменений происходящих при развитии ЛГ выявляется повреждение эндотелиальных клеток (ЭК), вызываемое локальным повышением давления и повышение трансмурального давления [3]. В основе патологоанатомических изменений при ЛГ лежит комбинация структурной перестройки стенок сосудов в виде пролиферации и фиброза интимы, гипертрофии и последующего фиброза мышечной оболочки, пролиферации внеклеточного матрикса в адвентиции и пристеноч-

ного тромбоза [4]. Существует модель дисфункции эндотелия, вызываемая инъекцией алкалоида монокроталина (МКТ). Это вещество избирательно действует на эндотелий легочных сосудов, нарушая его функционирование, что приводит к развитию легочной гипертензии [5]. Таким образом, монокроталиновая модель легочной гипертензии (МКТ-ЛГ) ярко демонстрирует взаимосвязь дисфункции эндотелия с нарушением регуляции сосудистого тонуса. Несмотря на широкое распространение МКТ-ЛГ, в литературе недостаточно сведений, сопоставляющих патогистологические изменения в легких и миокарде животных в экспериментальной модели ЛГ с некоторыми типами ЛГ у людей.

Цель работы — на модели легочной гипертензии изучить патоморфологические изменения в легких и сердце экспериментальных животных.

Материал и методы. Экспериментальные исследования на лабораторных животных проводились с учетом требований и рекомендаций нормативных, научно-методических и справочных материалов [28, 29]. Эксперименты были поставлены на 28 нелинейных белых крысах линии стадного разведения с массой тела 300–350 г, содержащихся в условиях стационарного вивария БелМАПО на полноценном стандартном пищевом рационе согласно установленным нормам.

Для индукции ЛГ крысам вводили однократно подкожно монокроталин в дозе 60 мг на кг массы тела. По истечении срока эксперимента животных (опытных и контрольных) выводили из опыта путем мгновенной декапитации с соблюдением принципов биоэтики (в соответствии со стандартами GLP) на фоне наркоза. К концу срока наблюдения выжило 10 животных из 14 в опытной группе (71%). Для гистологического исследования забирались легкое и сердце, из образцов тканей готовились парафиновые срезы, которые окрашивались гематоксилином и эозином и по Массону. Дальнейшее изучение микропрепаратов и изготовление микрофотографий проводили с помощью микроскопов Leica DMLS и Axio Imager (Германия). Каждый исследуемый случай подвергался обзорной микроскопии. Морфометрический анализ и статистическую обработку результатов проводили при помощи программно-аппаратного комплекса «Leica-Qwin». Морфометрическое исследование заключалось в измерении толщины стенки легочных артерий на увеличении 400, и проводилось в каждом срезе ткани легкого. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica версия 6.0.

Результаты и их обсуждение. Морфологическая картина изменений в легких при индуцированной монокроталином ЛГ обусловлена прежде всего констрикцией средних и мелких артериол вследствие выраженного утолщения и гомогенизации стенки, элиминации клеточного компонента (сегментарная или субтотальная и, изредка, тотальная), резкое сужение просвета до щелевидного или точечного, изредка полное закрытие просвета (рисунок 1).

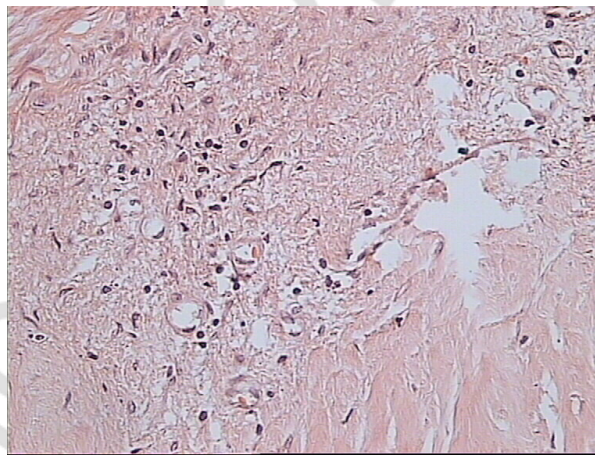
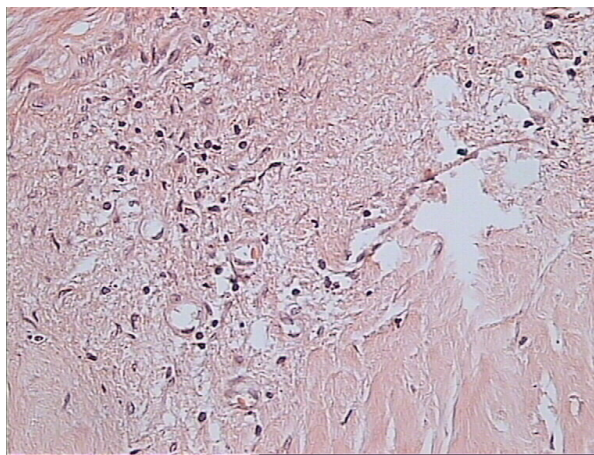


Рисунок 1 — Утолщение и очаговая гомогенизация стенки артериол легкого крысы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

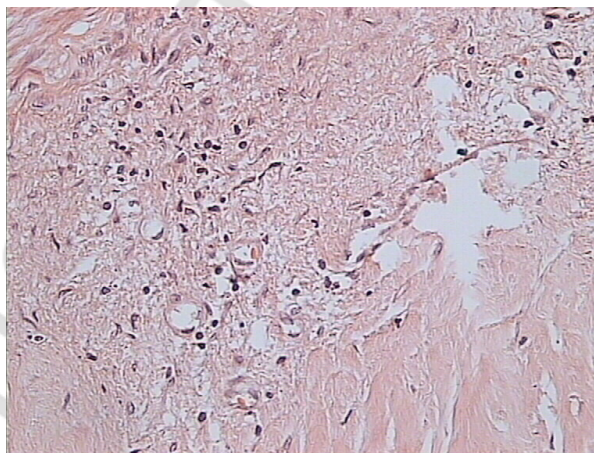
Вокруг стенок артериол визуализировался периадвентициальный лимфоидноклеточный ободок, узкий или сегментарно расширенный, иногда объемный (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Лимфоидные инфильтраты вокруг артериол легкого крысы.
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$**

Отмечалось набухание эндотелиоцитов. Бронхиальные артериолы — сходные изменения, однако слабо выраженные, и периадвентициальный отек. Пролиферация гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов в артериях и артериолах не прослеживалась. Легочные артерии в большинстве экспериментов не изменены. Выраженных структурных изменений со стороны микроциркуляторного русла не наблюдалось. Изменения легочной паренхимы включили во всех наблюдениях очаги фиброплазии с интенсификацией ангиогенеза и разрастаниями лимфоидной ткани, часто лимфоидная ткань в просвете альвеол с обтурацией, участки или диффузно разбросанные эмфизематозно трансформированные альвеолы. Отмечалась деформация — сдавление бронхов всех калибров, гиперсекреция и дистрофия эпителия слизистой оболочки (в просветах таких бронхов — слизь и распадающиеся клетки); в других участках — трансформация эпителия слизистой оболочки в многорядный. В крупных и средних бронхах — перибронхиальные опухолевидные разрастания лимфоидной ткани с пенетрацией всех оболочек стенки и врастанием в просвет. В отдельных мелких бронхах — пробка из уплотненной слизи с примесью фрагментов клеток.

В сердце наблюдались признаки гипертрофии и дилатации правого желудочка; гипертрофия кардиомиоцитов, отек межмышечных соединительнотканых прослоек, сегментарные и субсегментарные контрактуры миоцитов, очаги волнистой трансформации миоцитов (рисунок 3).



**Рисунок 3 — Гипертрофия и волнистая трансформация кардиомиоцитов крысы.
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$**

Ядра кардиомиоцитов преимущественно набухшие бледные, с разрежением хроматина, очагово отмечается конденсация хроматина в ядре по апоптотическому типу. Коронарные артерии — периадвентициальный отек, сегментарная элиминация клеток и гомогенизация стенки (рисунок 4).

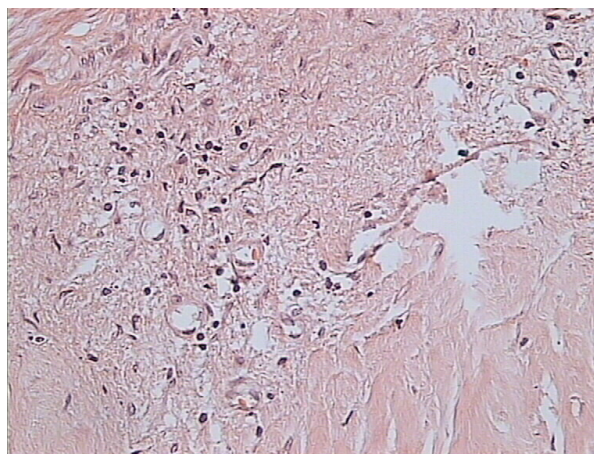


Рисунок 4 — Периадвентициальный отек, коронарной артерии крысы. Расширение и полнокровие субэпикардальных вен. Окраска гематоксилином и эозином, ×100

В межжелудочковой перегородке наблюдались гипертрофия миоцитов, истончение межмышечных соединительнотканых-прослоек, полнокровие капилляров, изредка — пролиферация фибробластов адвентиции. В левом желудочке — отек межмышечных соединительнотканых прослоек, очаги волнистой трансформации КМЦ, очаги миокардиоцитолитоза.

Морфометрический анализ толщины артериальной стенки выявил значительную разницу ($p < 0,05$) между группой сравнения и опытной группами. В контроле толщина стенки составила 11,36 (9,74; 15,02) мкм, в опытной — 14,61 (11,68; 17,13) мкм соответственно.

В результате проведенной работы будут изучены новые аспекты формирования легочной гипертензии, что пополняет знания о физиологии данного заболевания. Результаты работы могут быть использованы для дальнейшего изучения процессов патогенеза легочной гипертензии и поисков новых методов лечения.

Таким образом, введение монокроталина крысам в течение 2 мес. вызывает стойкую легочную гипертензию с ремоделированием мелких и средних легочных артериол, гипертрофией и ремоделированием правого желудочка сердца. В то же время капилляры и легочные артерии крыс практически без изменений или с минимальной пролиферацией гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов. Отсутствие признаков клеточной пролиферации в стенке артериол легкого, гомогенизация их стенки, элиминация клеток, развившаяся правожелудочковая недостаточность свидетельствует о необратимой стадии легочной гипертензии. Для исследования более ранних стадий легочной гипертензии целесообразно введение монокроталина менее 2 мес. и изучение динамики отмеченных изменений легких и сердца.

MICROSCOPIC CHANGES IN THE LUNG AND HEART TISSUE OF RATS WITH PULMONARY HYPERTENSION INDUCED BY MONOCROTALINE

I.A. Shved, I.E. Adzerikho, T.E. Vladimirskaia, D.L. Yermalinskaya, N.N. Veyalkina

We used the monocrotaline (MCT) model of pulmonary hypertension which clearly shows the relationship of endothelial dysfunction with impaired regulation of vascular tone. The aim of our work was to examine the model of pulmonary hypertension pathological changes in the lungs and heart of experimental animals. Histological examination on the model revealed persistent pulmonary hypertension remodeling of small and medium-sized pulmonary arterioles, hypertrophy and remodeling of the right ventricle. No signs of cell proliferation in the wall of arterioles lung homogenization their walls, elimination of cells that developed right ventricular failure indicates an irreversible stage of pulmonary hypertension. Thus, for the study of earlier stages of pulmonary hypertension expedient introduction monocrotaline least 2 months.

Литература

1. Runo, R. Primary pulmonary hypertension / R. Runo, E. Loyd // *Lancet*. — 2003. — № 361. — P. 1533–1544.
2. Berkowitz, D.S. Understanding primary pulmonary hypertension / D.S. Berkowitz, N.G. Coyne // *Crit. Care Nurs Q*. — 2003. — Vol. 26, № 1. — P. 28–34.
3. The interaction between coronary endothelial dysfunction, local oxidative stress, and endogenous nitric oxide in humans / S. Lavi [et al.] // *Hypertension*. — 2008. — Vol. 51, № 1. — P. 127–133.
4. Serotonin-induced smooth muscle hyperplasia in various forms of human pulmonary hypertension / E. Marcos [et al.] // *Circ Res*. — 2004. — Vol. 94, № 14. — P. 1263–1370.

5. Mechanisms and pathology of monocrotaline pulmonary toxicity / D.W. Wilson [et al.] // *Crit. Rev. Toxicol.* — 1992. — Vol. 22. — P. 307–325.