

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ СЕРДЦА ПРИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ И ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Евсеева М.Е.

НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва.

Ставропольская государственная медицинская академия

Резюме

С помощью стереометрии и морфометрии изучено влияние трех видов предварительной адаптации на размеры очагов ишемии, некроза и состояние правого предсердия, как неишемизированной зоны, при экспериментальной коронароокклюзии. Оказалось, что, несмотря на отсутствие антиишемического эффекта, предварительная адаптация к кратковременному стрессу отличается наличием заметного положительного влияния на некротическую и неишемизированную зоны миокарда. Для животных, адаптированных к физической нагрузке, характерно сочетание умеренного антиишемического эффекта со значительным антинекротическим и еще более значительным положительным воздействием на неишемизированный участок сердечной мышцы. Адаптация же к легкой гипоксии отличается умеренным антиишемическим влиянием в сочетании с таким же умеренным эффектом на некротическую и неишемизированную зоны миокарда. Все виды адаптации оказывают положительное влияние на показатель смертности животных с коронароокклюзией.

Ключевые слова: миокард, ишемия, инфаркт, адаптация

Известно, что предварительная адаптация к различным факторам внешней среды способна в значительной степени предотвращать нарушения функциональных параметров деятельности сердца при разных сроках коронароокклюзии. Так, было обнаружено положительное влияние адаптации к ступенчатой гипоксии и физической нагрузке на сократительную функцию сердца у животных со сформированным инфарктом [7, 9]. Установлено также, что указанные формы адаптационного воздействия способны заметно уменьшать выраженность постинфарктных аритмий [12, 14]. Причем, адаптация к щадящей нагрузке обладает при этом более сильным антиаритмическим эффектом. Клинические данные также подтверждают возможность улучшения гемодинамических показателей у больных ИБС под влиянием физической реабилитации даже при наличии сердечной недостаточности [2, 13]. Еще в 70-х – начале 80-х гг. коллективом авторов во главе с профессором В.А. Кролом [5, 6] была показана возможность повышения работоспособности таких больных при использовании комплекса тренировочных реабилитационных мероприятий на клиническом и амбулаторном этапах. Эти данные были подтверждены в более поздних работах [1, 21], в которых было показано, что клинические и гемодинамические эффекты тренировок реализуются за счет повышения экстракции кислорода из крови, снижения продукции лактата в периферических мышцах, падения уровня анаэробного метаболизма и повышения активности ферментов аэробного метаболизма без каких-либо отрицательных воздействий на сократимость миокарда. Последние исследования Coats [17] говорят о том, что тренирующие мероприятия вызывают у пациентов с ИБС, в том числе осложненной сердечной недостаточностью, ослабление симпатической и усиление парасимпатической регуляции, что, в свою очередь, улучшает вариабельность ритма и снижает риск развития внезап-

ной смерти, то есть улучшает прогноз в целом.

Однако особенности структурного обеспечения такого кардиопротекторного эффекта от тренирующих воздействий тех или иных факторов внешней среды при коронарной патологии ни в клинике, ни в эксперименте глубоко не изучались. Экспериментаторы при этом обычно ограничивались исследованием особенностей воздействия какого-то одного вида адаптационного влияния на миокард при коронароокклюзии. Лишь в работе Ф.З. Меерсона и др. [10] проведено сравнение особенностей действия двух форм адаптации на модели сосудистой патологии миокарда. Но при этом указанные исследователи изучали лишь ишемическую и некротическую зоны, в то время как адаптивная перестройка заведомо неишемизированной зоны остается до сих пор не исследованной. А между тем, известно, что гемодинамический статус больного с острым инфарктом миокарда и его прогноз в целом в значительной степени определяется состоянием участков миокарда, удаленных от первичного некротического очага, в том числе и состоянием предсердий [19]. Доказано также, что, так называемая, интактная зона на самом деле далеко не так уж интактна, потому что отличается целым комплексом регионарных функциональных [15] и структурных [4] отклонений. Поэтому поиск новых, в том числе немедикаментозных, путей защиты всех зон поражения миокарда при коронарной патологии представляет большое практическое значение.

Цель работы состояла в сравнительном изучении влияния трех различных видов адаптации на ишемическую, некротическую и т.н., интактную зоны сердечной мышцы при экспериментальной коронароокклюзии разных сроков.

Материал и методы

Опыты проводили на крысах-самцах линии Вистар массой тела 220-240г в два этапа. На первом этапе изучали особенности воздействия трех форм предварительного

Таблица 1

Влияние различных видов адаптации на размеры зоны ишемии у крыс с пятиминутной коронароокклюзией

Группа	Показатель		
	Абсолютная масса сердца, мг	Абсолютная масса ишемизированной зоны, %	Относительная масса ишемизированной зоны, %
1. Ложная операция (n=8)	858 ± 31	-	-
2. Ишемия миокарда (n=8)	871 ± 42	512 ± 31	59,5 ± 3,5
3. Адаптация к стрессу + ишемия (n=9)	908 ± 52	520 ± 39	57,3 ± 3,1
4. Адаптация к физнагрузке + ишемия (n=9)	888 ± 50	359 ± 28	40,4 ± 2,8*
5. Адаптация к гипоксии + ишемия (n=10)	929 ± 65	390 ± 25	42,2 ± 2,7*

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$; ** - достоверность различий $p < 0,01$

адаптационного воздействия на размеры очага ишемического поражения миокарда, для чего воспроизводили перевязку нисходящей ветви левой коронарной артерии на уровне края ушка левого предсердия по методу Селье [20] продолжительностью 5 мин. При этом животные были разделены на пять групп: 1 – контроль; 2 – ишемия; 3 – адаптация к стрессу + ишемия; 4 – адаптация к гипоксии + ишемия; 5 – адаптация к нагрузке + ишемия. На втором этапе работы изучали особенности воздействия различных видов предварительной адаптации на размеры некротического очага и выраженность структурных изменений правого предсердия (ПП), как зоны, максимально удаленной от первичного очага поражения. При этом использовалась указанная методика Селье сроком 2 сут. Крысы были разделены также на пять групп: 1 – контроль; 2 – инфаркт миокарда (ИМ) 2 сут; 3 – адаптация к стрессу + ИМ; 4 – адаптация к гипоксии + ИМ; 5 – адаптация к нагрузке + ИМ. Контролем служили ложно оперированные крысы, у которых во время вмешательства лигатуру подводили под коронарный сосуд, но не перевязывали. При проведении адаптации к мягким стрессорным воздействиям животных помещали в

тесные домики, пребывание в которых проводилось по схеме: 1-й день – 15 мин; 2-й день – 30 мин; 3-й день – 45 мин и далее через день по 60 мин. Всего 10 сеансов. Адаптация к физической нагрузке осуществлялась путем принудительного плавания, время которого постепенно увеличилось с 15 до 60 мин и далее по 60 мин ежедневно. Всего 20 сеансов. Адаптацию к гипоксии моделировали с помощью фенилгидразина, который, как известно, вызывает гемолиз эритроцитов, но при этом сам по себе не повреждает внутренних органов при месячном сроке введения, что было доказано на модели фенилгидразинового гемолиза с одновременным введением совместимой эритромаcсы [16]. Адаптацию к гемической гипоксии моделировали созданием легкой гемолитической анемии введением этого препарата в течение 20 дней в дозе 30 мг/кг, что давало легкое снижение гемоглобина – со 160-170 г/л до уровня 120-130 г/л. Для выявления ишемизированной зоны миокарда сразу после наложения лигатуры на коронарную артерию наркотизированным животным в заранее отпрепарированную вену шеи вводили 0,8 мл 3% теплого раствора метиленового голубого. Через пять минут после



Рис.1. Срез миокарда крысы с пятиминутной ишемией. Прижизненная окраска синим Эванса.

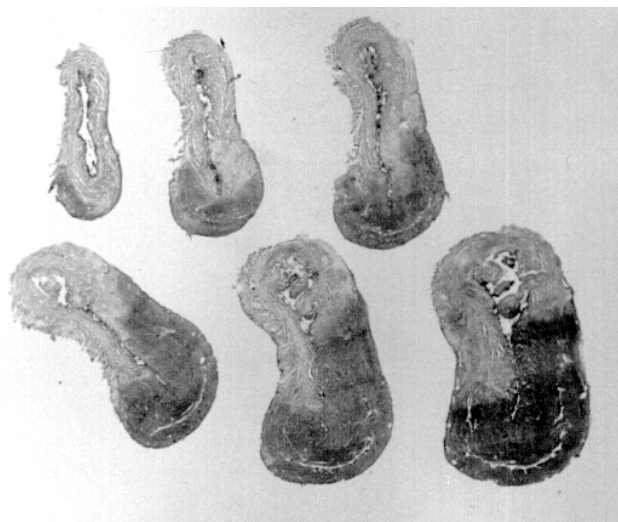


Рис.2. Срез миокарда крысы с двухсуточным инфарктом миокарда. Окраска на сукцинатдегидрогеназу нитросиним тетразолиевым.

Таблица 2

Влияние различных видов адаптации на размеры некротической зоны, выраженность структурных изменений правого предсердия и смертность крыс с инфарктом миокарда

Группа	Показатель				
	Абсолютная масса сердца, мг	Абсолютная масса некроза, %	Относительная масса некроза, %	Плотность повреждений правого предсердия, ед	Число погибших животных, %
1. Ложная операция (n=10)	858 ± 31	-	-	1,0 ± 0,08	-
2. Инфаркт миокарда (ИМ) (n=10)	874 ± 42	333 ± 24	38,1 ± 3,1	11,9 ± 0,72	3 (42%)
3. Адаптация к стрессу + ИМ (n=10)	881 ± 51	216 ± 17	24,4 ± 2,0*	6,2 ± 0,45*	-
4. Адаптация к нагрузке + ИМ (n=10)	912 ± 64	144 ± 10	15,8 ± 1,2**	3,5 ± 0,22**	-
5. Адаптация к гипоксии + ИМ (n=10)	870 ± 38	225 ± 18	25,9 ± 1,9*	8,1 ± 0,60*	1 (11%)

введения красителя животных выводили из опыта декапитацией под эфирным наркозом. Сердца отмывали от крови, взвешивали, замораживали и затем из каждого изготавливали по 5-6 серийных топографических срезов (рис. 1-2). Аналогичные трансверсальные срезы изготавливали из миокарда крыс с двухсуточным инфарктом и проводили на них гистохимическую реакцию на сукцинатдегидрогеназу по Нахласу [11] для определения зоны некроза. Из правых предсердий (ПП), как заведомо неишемизированных участков при ИМ, изготавливали парафиновые срезы, которые окрашивали гематоксилин-эозином, азокармином по Гейденгайну и фуксином по Селье. Автоматизированную стереометрию ишемической и некротической зон миокарда, а также морфометрию очаговых повреждений ПП проводили с помощью анализатора гистологических структур фирмы «Лейтц-ASM» (Германия). Статистическую обработку материала проводили с определением коэффициента Стьюдента.

Результаты исследования

Данные по изучению воздействия трех различных видов адаптации на размеры очага ишемического поражения миокарда в результате пятиминутной окклюзии ветви левой коронарной артерии представлены в таблице 1. Видно, что предварительная адаптация к замкнутому пространству никак не повлияла на относительную массу ишемизированного миокарда, в то время как адаптация к умеренной физической нагрузке и легкой гемической гипоксии привела к достоверному уменьшению размеров очага ишемии, соответственно, на 32,9% ($p < 0,05$) и 29,3% ($p < 0,05$). Результаты изучения особенностей воздействия указанных трех форм адаптации на размеры очага некроза и выраженность очаговых структурных повреждений ПП у крыс с двухсуточным инфарктом миокарда отражены в таблице 2. Видно, что относительная масса некротизированного участка миокарда у крыс, предварительно адаптированных к дозированному воздействию ограничительного стресса, оказалась на 35,9% меньше, чем в контроле ($p < 0,05$). В группе животных, адаптированных к легкой гемической гипоксии, эта разница составила 32,1% ($p < 0,05$). Более значительный антинекротический эффект - на 58,5% ($p < 0,01$) - был выявлен у крыс, предварительно адаптированных к дозированному плаванию.

Таким образом, сопоставление данных из двух

указанных таблиц свидетельствует о том, что адаптации к предварительному воздействию ограничительного стресса и к гемической гипоксии дают вполне достоверный и примерно одинаковый – на 30-35% - конечный антинекротический эффект, но при этом две указанные формы адаптации резко отличаются по предшествующему антиишемическому воздействию – если первая практически никак не влияет на зону первичной ишемии, то вторая приводит к четкому ее уменьшению в среднем на 1/3. Примечательно, что у животных, заранее адаптированных к легкой гемической гипоксии, степень уменьшения двух указанных зон миокарда практически совпадает. Такие сравнительные результаты дают основание считать, что кардиопротекция, достигнутая предварительной адаптацией к мягким стрессорным воздействиям реализуется исключительно за счет цитопротекторного механизма, а защита миокарда у животных, адаптированных к легкой гемической гипоксии осуществляется, в основном, за счет первоначального антиишемического эффекта. Эти наши данные согласуются с результатами работы, ранее выполненной Ф.З. Меерсоном с соавторами [10], которые изучали влияние предварительной адаптации к кратковременной иммобилизации и ступенчатой высотной гипоксии. Эффект адаптации к физической нагрузке на эти показатели изучен нами впервые. Так как такой вид адаптационного воздействия характеризуется наличием умеренного антиишемического влияния в сочетании со значительным антинекротическим эффектом, то можно сказать, что эта форма кардиопротекции носит смешанный характер, так как в её конечном результате присутствуют оба описанных компонента. Возвращаясь к упомянутой выше работе Ф.З. Меерсона с соавторами [10] и сравнивая их результаты с собственными, можно заметить, что, независимо от вида стресса, результаты адаптации к нему получились однотипными. Эти данные указывают на то, что адаптационные эффекты от различных мягких стрессорных воздействий достаточно хорошо воспроизводятся, независимо от того, какой вид стресса используется – иммобилизационный или ограничительный. То же самое можно сказать о влиянии предварительной адаптации к гипоксической и гемической гипоксии.

Проведенное морфологическое исследование заведомо неишемизированного при коронароокклюзии участка сердца – ПП – позволило получить следующие данные. Через двое суток после перевязки ветви левой коронарной

артерии в предсердии развивались явные нарушения микроциркуляции вплоть до образования мелких кровоизлияний. При окраске фоновыми красителями были выявлены изменения адсорбционных свойств кардиомиоцитов диффузного характера. Часто вокруг ядер обнаруживались обширные зоны просветления. Многие клетки имели набухшую гипозозинофильную цитоплазму. При окраске по Гейденгайну эти клетки окрашивались в бледно-розовый цвет. На таком фоне были диффузно рассеяны мышечные волокна с гомогенизированной цитоплазмой, палочковидными ядрами, которые окрашивались азокармином в кирпичный цвет. Выявлены также множественные очажки фуксинофильной дегенерации. Морфометрические данные, приведенные в той же таблице 2, позволяют количественно судить об особенностях адаптационной кардиопротекции интактной зоны, то есть ткани ПП. Видно, что предварительная адаптация крыс с ИМ к легким стрессорным воздействиям привела к снижению плотности структурных нарушений на 48,1% ($p < 0,01$), по сравнению с неадаптированными животными. Адаптация к легкой гемической гипоксии позволила сократить указанный показатель на 32,8% ($p < 0,05$), а адаптация к щадящему плаванию – вообще на 70,5% ($p < 0,01$).

В целом полученные данные позволяют следующим образом охарактеризовать каждую из трех изученных видов адаптации в плане особенностей воздействия на различные зоны поражения при экспериментальной коронароокклюзии. Несмотря на отсутствие антиишемического эффекта у животных, предварительно адаптированных к кратковременному ограничительному стрессу, у них отмечаются как достоверное антинекротическое, так и достоверное положительное влияние на ишемизированную зону. Для крыс, предварительно адаптированных к дозированной физической нагрузке, характерно сочетание умеренного антиишемического эффекта со значительным антинекротическим и еще более значительным положительным воздействием на ишемизированный участок сердечной мышцы. Адаптация же к легкой гемической гипоксии отличается умеренным антиишемическим влиянием в сочетании с таким же умеренным эффектом на некротическую и ишемизированную зоны. Такое сравнительное сопоставление результатов воздействия трех видов адаптации на различные участки миокарда при коронароокклюзии дает основание предполагать, что адаптационная кардиопротекция ишемизированных участков взаимосвязана с антинекротическим эффектом адаптации гораздо больше, чем с антиишемическим воздействием. Проведенный корреляционный анализ между размерами некротического очага и объемной плотностью очаговых повреждений ПП во всех экспериментальных группах животных свидетельствовал о наличии выраженной положительной корреляцион-

ной связи между указанными величинами с колебанием коэффициента корреляции от +0,71 до +0,92 ($p < 0,01$) в разных опытных группах. Иными словами, при экспериментальном ИМ, наряду с другими возможными факторами, именно размер некротического очага, сам по себе, определяет в значительной степени выраженность структурных повреждений в заведомо ишемизированной зоне миокарда, а предварительная адаптация к различным факторам внешней среды, способствуя уменьшению очага некроза, тем самым одновременно уменьшает выраженность повреждения участков миокарда, отдаленных от первичного очага. Иными словами, для защиты ишемизированных отделов сердца при инфаркте следует, в первую очередь, апробировать те адаптационные технологии, которые способствуют максимальному сокращению некротической зоны повреждения. Это существенно, так как между размерами некротического и первичного ишемического очагов прямая зависимость существует далеко не всегда [7].

Результаты анализа смертности крыс с двухсуточным ИМ, предварительно подвергнутых различным адаптационным воздействиям (табл. 2), указывают на наличие у адаптации такого свойства, как снижение показателей смертности вплоть до полного её устранения. Так, если из 10 неадаптированных животных, перенесших коронароокклюзию, в течение первых суток после операции погибли 3, то среди оперированных крыс, предварительно адаптированных к легкой гемической гипоксии пала только одна, а среди адаптированных к ограничительному стрессу и щадящему плаванию вообще все особи выжили.

Согласно современным представлениям к возможным механизмам реализации выявленной адаптационной защиты различных зон миокарда при коронароокклюзии, относятся усиленная экстракция кислорода из крови, активизация антиоксидантной системы, снижение кальциевой перегрузки кардиомиоцитов, накопление белков теплового шока, кристаллина-В и др. [3, 8, 18]. Указанный комплекс положительных сдвигов приводит, в свою очередь, к усилению структурной стабильности клеточных мембран. Вместе с тем, установлено, что для каждого вида адаптации характерен свой специфический набор указанных сдвигов [12]. Эта идея нашла свое отражение в высказывании профессора Ф.З. Меерсона о специфичности структурного следа адаптации [8]. Наши результаты с морфологических позиций подтверждают правильность этой мысли, так как кардиопротекторный эффект, присущий каждому из трех изученных видов адаптации, реализуется в каждом конкретном случае по-разному в плане воздействия на различные зоны поражения при коронароокклюзии. С другой стороны, полученные данные нацеливают на дальнейшую разработку таких, сознательно управляемых, адаптационных технологий, которые индуцируют включение наиболее эффективных протективных механизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н. Реабилитация больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология, 1999, №4, с. 4-7.
2. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Парадоксы сер-

- дечной недостаточности: взгляд на проблему на рубеже веков // Серд. нед., 2000, №1, с. 4-9.
3. Голландцова Н.Е., Сазонтова Т.Г. Изменение резистентно-

- сти Са-транспортирующей системы саркоплазматического ретикула миокарда при «срочной» и «долговременной» адаптации к физической нагрузке//Бюл. exper. биол. мед., 1998, №1, с. 40-44.
4. Евсеева М.Е. Интактная зона при инфаркте миокарда по данным морфометрического и корреляционного анализов. В кн.: Здоровье и болезни как состояния человека. Ставрополь, 2000, с. 628-629.
5. Крол В.А., Насонова Т.И., Хамракулова Д.Н. Вопросы реабилитации и длительного лечения больных с сердечной недостаточностью//Кардиология, 1982, №8, с. 73-76.
6. Крол В.А., Беленков Ю.Н., Атьков О.Ю. Выявление ранних признаков сердечной недостаточности с помощью дозированной физической нагрузки и эхокардиографии//Тер. арх., 1975, №10, с. 70-76.
7. Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда/ М., Медицина, 1994.
8. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца/ М., Наука, 1993.
9. Меерсон Ф.З., Устинова Е.Е., Чинкин А.С. Влияние предварительной адаптации к физическим нагрузкам на электрическую стабильность и сократительную функцию сердца при экспериментальном инфаркте миокарда//Кардиология, 1987, №4, с. 78-82.
10. Меерсон Ф.З., Шнайдер А.Б., Устинова Е.Е. Сравнительная оценка защитного эффекта адаптации к периодической гипоксии и стрессорным воздействиям при инфаркте миокарда//Кардиология, 1990, №9, с. 67-69.
11. Пирс Э. Гистохимия/ М., Изд. ин. лит., 1962.
12. Пшенникова М.Г. Сходство и различия адаптации к гипоксии и адаптации к физическим нагрузкам и их защитный эффект//Hypoxia Medical J., 1994, №3, с. 3-11.
13. Сумин А.Н., Варюшкина Е.В., Доронин Д.В., Талимзянов Д.Б. Статико-динамические тренировки в стационарной реабилитации больных с острой коронарной патологией//Кардиология, 2000, №3, с. 16-22.
14. Устинова Е.Е., Меерсон Ф.З. Предупреждение нарушений электрической стабильности сердца при экспериментальном инфаркте с помощью адаптации к гипоксии//Бюл. exper. биол. мед., 1988, №4, с. 401-403.
15. Чарчоглян Р.А., Аношин В.В., Чепкий О.А., Пирогов М.В. Сократительная функция предсердий при остром инфаркте миокарда//Рос. кард. жур., 2000, №3, с. 4-8.
16. Ades I.Z., Cascarang J. Mitochondrial alterations in heart, kidney and liver of rats subjected to anemic hypoxia// Exp. Mol. Pathol., 1979, v.30, №1, p. 94-109.
17. Coats A. Optimizing exercise training for subgroups of patients with chronic heart failure//Eur. Heart J., 1998, v. 19, p. 29-31.
18. Golenhofen N., Htun P., Ness W. et al. Binding of the stress protein alpha B-crystallin to cardiac myofibrils correlates with the degree of myocardial damage during ischemia/reperfusion in vivo// J. Mol. Cell. Cardiol., 1999, v. 31, №3, p. 569-580.
19. Matsuda V, Toma V, Ogawa H, Matsuzaki M. et al. Importance of left atrial function. In patients with myocardial infarction// Circulation, 1983, v. 6.
20. Selye H., Bajusz E., Irasso S., Mendell P. Simple Technique for the surgical occlusion of coronary vessel in the rat//Angiology, 1960, v. 11., p. 398-407.
21. Sullivan M., Hawthorn M., Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Heart failure: Churchill Livingstone 1997; 617-633

Abstract

We have used stereo- and morphometric studies to examine the influence of the three ways of preliminary adaptation on the size of ischemia and infarction foci, as well as the condition of right atrium and non-ischemic areas, in experimental coronary occlusion. We have found that despite a lack of anti-ischemic effect, preliminary adaptation to a short-lasting stress exhibits a marked beneficial impact at the necrotic and non-ischemic areas. In animals adapted to physical stress, a moderate anti-ischemic effect with a potent antinecrotic and an even more observed influence on the non-ischemic areas of the myocardium. Adaptation to mild hypoxia possesses a moderate anti-ischemic influence combined with a likewise moderate effect on the necrotic and non-ischemic areas. All kinds of adaptation exert a beneficial effect on mortality rates in animals with coronary occlusion.

Keywords: myocardium, ischemia, infarction, adaptation.

Поступила 17.08.2000

* * *