

УДК 616.124:612.148

## РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СТРУКТУРНОЙ АСИММЕТРИИ СЕРДЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ю.Х.-М. Шидаков, И.А. Абдумаликова, Н.В. Тимушкина

Рассматривается легочная гипертензия, ремоделирующая структурную асимметрию между желудочками сердца.

*Ключевые слова:* асимметрия; сердце; легочная гипертензия.

---

## REMODELLING OF STRUCTURAL ASYMMETRY OF HEART IN EXPERIMENTAL PULMONARY HYPERTENSION

Yu.Kh.-M. Shidakov, I.A. Abdumalikova, N.V. Timushkina

The article considers pulmonary hypertension that remodels structural asymmetry between the ventricles of heart.

*Key words:* asymmetry; heart; pulmonary hypertension.

Хроническим заболеваниям органов дыхания часто сопутствует легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), обусловленная сужением артериол малого круга кровообращения. В настоящее время выделяют пять групп механизмов спазма легочных артериол и повышения легочного артериального давления при дыхательной гипоксии (рефлекторные механизмы, вазоактивные вещества, химические медиаторы, непосредственное воздействие гипоксии на гладкую мускулатуру легочных сосудов, нарушение образования оксида азота в эндотелии кровеносных сосудов [1–4]).

Какие бы механизмы не лежали в основе ЛАГ, она приводит к компенсаторной гиперфункции сердца (КГС), преимущественно правого желудочка, на фоне развившейся гипоксии. КГС отражается на структурной организации на уровне клеток и субклеточных структур кардиомиоцитов, межклеточной ткани и микроциркуляторного русла миокарда [5].

Гиперплазия митохондрий и миофибрилл приводит к увеличению размера кардиомиоцитов. Это удлиняет диффузионное расстояние капилляров, что затрудняет поступление кислорода и нутриентов из крови в клетки миокарда и удаление углекислого газа и метаболитов из них.

В силу особенностей функциональной специализации структурное ремоделирование в левом (ЛЖ) и правом желудочках (ПЖ) сердца при легочной гипертензии развивается несоразмерно. Это сопровождается усилением симметричности либо

асимметричности функционирующих структур в желудочках сердца [6]. Например, степень левожелудочкового доминирования при ЛАГ снижается в результате более выраженной гипертрофии ПЖ. Однако механизмы ремоделирования существующей у здорового организма структурной асимметрии сердца при патологических состояниях, экспериментальных и хирургических вмешательствах, а также после медикаментозного лечения болезней остаются слабо изученными.

В связи с изложенным, целью настоящего исследования явилось выяснение механизмов ремоделирования функционирующих структур сердца на макро-, микро- и ультраструктурном уровнях при развитии у крыс экспериментальной ЛАГ. Для достижения поставленной цели решены следующие конкретные задачи:

1. Изучены закономерности асимметрии сердца на органном, клеточном и субклеточном уровнях у здоровых животных.

2. Выяснены пути ремоделирования асимметрии функционирующих структур левого и правого отделов сердца в разные сроки развития у крыс экспериментальной легочной гипертензией.

**Материал и методы.** Работа выполнена на 70 белых беспородных крысах-самцах со средним изначальным весом 193,5 г, которые подразделены на исходную (ИС), контрольную (КС) и экспериментальную (ЭС) серии. ЭС состояла из крыс с легочной гипертензией (ЛГ), которая моделировалась

Таблица 1 – Морфометрические параметры сердца на макро-, микро- и ультраструктурном уровнях у крыс с экспериментальной легочной гипертензией

№ п/п	Исследованные параметры	Сроки развития легочной гипертензии						
		Исходные данные	37		45		60	
			Серия опытов					
			КС	ЭС	КС	ЭС	КС	ЭС
1	Количество крыс, пж	70	10	10	10	10	10	10
2	Вес крыс (ВЖ), г	193,5	198,7	185,1	224,0	201,3	233,5	211,1
3	Вес сердца (ВС), мг	813,0	814,6	925,5	873,6	1107,1	910,6	1372,1
4	Сердечный индекс (СИ)ВС/ВЖ, %	0,42	0,41	0,50	0,39	0,55	0,39	0,65
5	Вес ЛЖ, г	311,37	311,60	346,67	331,28	402,90	340,28	480,19
6	Вес ПЖ, г	151,54	151,84	192,14	171,51	267,57	180,51	377,97
7	Вес МЖП, г	175,68	176,03	211,10	194,69	264,18	203,69	280,98
8	n/k (штук) ЛЖ	3236	3440	3560	3445	3577	3581	3647
9	n/k мкм ПЖ	3200	3250	3670	3778	3842	3592	3963
10	d/k мкм ЛЖ	6,0	6,1	6,8	6,2	7,2	6,5	7,8
11	d/k мкм ПЖ	5,8	5,9	6,2	6,3	7,6	6,6	7,9
12	пв штук ЛЖ	3200	3330	3430	3480	3101	3477	3031
13	пв штук ПЖ	3187	3151	3320	3455	3020	3545	3009
14	дв мкм ЛЖ	13,2	14,2	15,3	14,9	16,9	14,9	17,0
15	дв мкм ПЖ	13,2	14,2	16,4	11,9	17,3	14,3	17,5
16	ЛКЦМ мкм ЛЖ	84,5	85,4	85,7	86,5	87,3	91,7	99,4
17	ЛКМЦ мкм ПЖ	85,3	88,2	89,2	88,3	90,7	86,3	100,6
18	ЛСМ мкм ЛЖ	2,46	2,47	2,50	2,51	2,57	2,58	2,63
19	ЛСМ мкм ПЖ	2,17	2,48	2,54	2,51	2,60	2,20	2,72
20	пСМ ЛЖ	33,6	33,7	33,8	35,4	38,2	36,5	39,7
21	пСМ ПЖ	31,2	32,4	34,7	35,4	38,9	37,6	39,9
22	ВЩЖ, мг	17,5	18,1	24,2	19,0	24,7	20,3	25,3
23	ВГЗ, мг	7,4	7,5	8,9	7,6	8,5	7,7	8,1
24	ВНП, мг	34,0	35,3	40,2	38,4	41,4	39,5	42,3
25	ВГ, мг	2315,5	2421,1	2441,3	2351,5	2051,5	2450,2	1987,3
26	пк/пв ЛЖ	1,01	1,03	1,03	1,00	1,15	1,1	1,20
27	пк/пв ПЖ	1,00	1,03	1,1	1,09	1,27	1,01	1,31

по Ю.Х.-М. Шидакову и Л.Г. Гринько [7], КС – из здоровых крыс, исследованных в те же сроки, что и ЭС. Ис состояла из животных, исследованных перед началом экспериментов. Соответственно получены исходные (ИД), контрольные (КД) и экспериментальные данные (ЭД) (таблица 1).

Перед экспериментальными вмешательствами (ЭВ) всех 70 крыс взвесили в общей таре. Полученный суммарный вес разделили на количество голов и получили средний вес одной крысы (ВК). Повторно крысы взвешивались через 37, 45, 60 дней, отдельно КС и ЭС. В те же сроки забивались по 10 крыс той и другой серии.

Срединным разрезом вскрывалась грудная клетка, изымались сердца отдельно крыс КС и ЭС и взвешивались. Разделив суммарный вес сердец и разделив на их количество, вычисляли средний

вес одного органа (ВС). Затем вычисляли сердечный индекс (СИ в %) – отношение общего веса сердца (ВС) к общему ВК. Следующим этапом сердце разделяли на левый и правый желудочки, межжелудочковую перегородку (МЖП) и остальные структуры (ОС) сердца. Измерив, общий вес разных отделов сердца и разделив на их количество, вычисляли средний вес ЛЖ, ПЖ, МЖП и ОС.

На гистологических срезах, окрашенных по Мас Манус'у, подсчитывали количество (n) и диаметр (d) капилляров (k) и мышечных волокон (мв) на 1 мм<sup>2</sup> миокарда. Затем вычисляли отношение количества капилляров (пк) к количеству мышечных волокон (пмв), а также радиус диффузии O<sub>2</sub> (RdO<sub>2</sub>) путем деления суммы dk и дмв на два  $(\frac{dk+dmb}{2})$ .

Таблица 2 – Коэффициент асимметрии морфометрических параметров сердца у крыс с экспериментальной легочной гипертензией

№ п/п	Исследованные параметры	исходные данные	Сроки развития легочной гипертензии					
			37		45		60	
			серии опытов					
		КС	ЭС	КС	ЭС	КС	ЭС	
1	$K_{ac}$ ЛЖ и ПЖ	34,52	34,56	28,67	31,77	20,18	30,67	11,91
2	$K_{ac}$ капилляров ЛЖ и ПЖ	0,55	2,84	-4,28	-4,01	-3,64	-0,15	-4,15
3	$K_{ac}$ dk ЛЖ и ПЖ	1,69	1,66	1,8	-0,8	-2,7	-0,76	-0,63
4	$K_{ac}$ nMв ЛЖ и ПЖ	0,26	0,02	1,62	-0,2	1,32	-0,96	0,36
5	$K_{ac}$ dMв ЛЖ и ПЖ	0	0	-3,78	11,19	-11,69	20,54	-3,44
6	$K_{ac}$ nk/nMв	0,49	0	-3,28	-4,3	-4,95	4,26	-4
7	$K_{ac}$ LМЦ	-0,47	-1,61	-1,82	-1,02	-1,91	6,01	-0,6
8	$K_{ac}$ LСМ	6,26	-0,2	-0,8	0	-0,58	7,94	-1,76
9	$K_{ac}$ nСМ	3,7	1,96	1,3	0	0	-1,48	-0,29

На полутонких срезах миокарда, окрашенных метиленовым либо толуидиновым синим, изучали длину кардиомиоцитов (LКМЦ) и саркомеров (LСМ). За LКМЦ принималось расстояние между соседними вставочными дисками, а LСМ – между двумя Z-полосами.

Коэффициент асимметрии ( $K_{ac}$ ) функционирующих структур сердца (ФСТС) вычисляли по формуле:  $K_{ac} \text{ ФСТС} = \frac{\text{ФСТ ЛЖ} - \text{ФСТ ПЖ}}{\text{ФСТ ЛЖ} + \text{ФСТ ПЖ}} \times 100$ ,

где:  $K_{ac}$  ФСТС – коэффициент асимметрии функционирующих структур сердца;

ФСТ ЛЖ – функционирующие структуры левого желудочка;

ФСТ ПЖ – функционирующие структуры правого желудочка.

**Результаты.** На 37-й день моделирования ЛАГ крысы ЭС весят легче, а КС – тяжелее, чем ИС. Это связано с отставанием роста крыс ЭС по сравнению с ростом крыс КС. Напротив, ВС крыс ЭС тяжелее, чем КС. В связи с этим СИ крыс ЭС выше, чем у крыс ИС и КС.

У крыс ЭС вес ЛЖ тяжелее веса ЛЖ КС на 35,07 г, ПЖ – на 40,30 г, МЖП – на 35,07 г, чем в КС. Иначе говоря, прирост веса ПЖ опережает прирост веса ЛЖ и МЖП. В итоге  $K_{ac}$  желудочков сердца уменьшается, что свидетельствует о снижении левожелудочкового доминирования.

Прирост nk ПЖ у крыс ЭС опережает данные ЛЖ, по сравнению с результатами крыс КС (см. таблицу 1). Поэтому  $K_{ac}$  nk приобретает отрицательное значение (-4,28), т. е. наблюдается правожелудочковое доминирование (таблица 2).

Диаметр капилляров в ЛЖ и ПЖ у крыс ЭС длиннее, чем у крыс ИС и КС.  $K_{ac}$  dk выше у крыс ЭС, чем у крыс ИС и КС (см. таблицы 1, 2).

Количество мышечных волокон на 1 мм<sup>2</sup> у крыс ЭС нарастает во всех отделах сердца, но больше – в ЛЖ (см. таблицу 1). В результате этого  $K_{ac}$  пмв нарастает, что указывает на левожелудочковое доминирование пмв.  $K_{ac}$  dмв у крыс ИС КС равен нулю, а у крыс ЭС – 3,78 (см. таблицу 2), что свидетельствует о правожелудочковом доминировании показателя.

Отношение nk/пмв достигает наибольших величин у крыс ЭС в ПЖ и  $K_{ac}$  становится отрицательным (-3,28). Следовательно nk/пмв приобретает правожелудочковое доминирование.

LКМЦ у всех серии животных в правом желудочке превышает данные левого желудочка (см. таблицу 1) и  $K_{ac}$  LКМЦ становится отрицательным. Это значит, что КМЦ ПЖ длиннее, чем КМЦ ЛЖ (см. таблицу 1).

LСМ LКМЦ у КС крыс больше, чем крыс ИС и меньше, чем ЭС (см. таблицу 1).  $K_{ac}$  LСМ у крыс КС и ЭС имеет отрицательное значение, т. е. наблюдается правожелудочковое доминирование (см. таблицу 2). Количество саркомеров (nСМ) в ЛЖ, ПЖ и МЖП у крыс ЭС нарастает, но более значимо в ПЖ. В результате этого  $K_{ac}$  LСМ у крыс ЭС уступает данным крыс ИС и КС.  $K_{ac}$  nСМ в ЛП по существу не изменяется, а в правом желудочке у крыс с ЛГ – нарастает. Поэтому  $K_{ac}$  и СМ снижаются.

Таким образом, большинство параметров, исследованных нами, у крыс с экспериментальной легочной гипертензией приобретает правожелудочковое доминирование.

У крыс ЭС на электроннограммах плазмолемма кардиомиоцитов располагается на значительном расстоянии от миофиламентов и характеризуется неравномерной толщиной на всем протяжении. По обе стороны плазмолеммы перичеселлюлярная и эндоцеллюлярная жидкость имеет примерно одинаковую электронную плотность. Митохондрии

частично гомогенизированы, а отдельные из них трансформированы в миелиновые фигуры. Наряду с этим отмечается гиперплазия митохондрий, которые имеют преимущественно округлую форму.

Нарушение микроциркуляторного русла затрагивает все его звенья и характеризуется внутрисосудистыми, сосудистыми и внесосудистыми изменениями.

Через 45 дней после моделирования ЛАГ ВК на 22,7 г легче, а ВС на 293,5 мг тяжелее, чем у крыс КС. В результате этого СИ увеличивается с 0,39 до 0,55 %. ЛЖ тяжелее на 76,62 г, ПЖ – на 90,06 г, а МЖП – на 69,41 г, чем у крыс КС. Этим макрометрическим данным на гистологическом уровне соответствует тенденция к снижению пк, повышение dk, уменьшение пмв и увеличение дmv в ЛЖ и ПЖ сердца. На электронно-микроскопическом уровне отмечается незначительное удлинение КМЦ и СМ с одновременным увеличением пСМ в обоих желудочках. Отношение пк/пмв в обоих желудочках превышает контрольные данные.

45-дневная ЛАГ и связанная с ней КГС сопрягаются с гиперплазией ультраструктурных компонентов кардиомиоцитов, что сопровождается гипертрофией миокарда и увеличением веса сердца. КГС немыслима без соответствующего кислородного и нутриентного обеспечения и участия системы микроциркуляции.

Дилатация функционирующих капилляров и активация резервных сосудов вызывает гиперваскуляризацию миокарда. Расширение просвета сочетается с истончением стенки капилляров и посткапилляров, что нарушает отток венозной крови в систему венечного синуса и малых вен сердца.

Ультраструктурные изменения кардиомиоцитов характерны для декомпенсации гипертрофированного миокарда. Это гиперплазия митохондрий, их деструкция, разрушение крист, истончение миофибрилл в области дисков I.

Через 60 дней после моделирования ЛАГ ВК легче на 22,4 г, а ВС – тяжелее на 461,5 мг по сравнению с контрольными данными. В итоге СИ увеличивается с 0,39 до 0,65. Вес ЛЖ тяжелее контрольных и исходных данных на 139,91 г и на 168,82 г соответственно, а правого желудочка – на 197,16 г и 226,43 г. Наблюдается увеличение количества и расширение просвета капилляров, уменьшение количества и увеличение диаметра мышечных волокон. Это приводит к увеличению пк/пмв в ЛЖ и ПЖ. Наблюдается незначительное увеличение ЛКМЦ в ЛЖ и ПЖ, а также СМ. Отмечается увеличение пСМ в обоих желудочках сердца (см. таблицу 1).

Большинство морфометрических параметров сердца характеризуется правожелудочковым доминированием (см. таблицу 2).

На ультраструктурном уровне сердце характеризуется типичными для компенсаторной гипертрофии изменениями кардиомиоцитов. Созидание митохондрий сочетается с их деструкцией. По всей вероятности, несмотря на гиперплазию митохондрий, энергетическое обеспечение сократительного аппарата кардиомиоцитов оказывается недостаточным. Надо полагать, что под действием недостаточного энергоснабжения, часть миофибрилл подвергается истончению и разрыву. Другими словами, проявляется функциональное истощение гипертрофированного миокарда.

**Обсуждение.** Структурно-функциональная асимметрия между левым (артериальным) и правым (венозным) отделами сердца, сформированная в фило- и онтогенезе, детерминирована запросами организма к системам кровообращения, дыхания, метаболизма и нейрогуморального регулирования. На первый взгляд, левый желудочек мощнее правого. Однако результаты многочисленных клинических и экспериментальных наблюдений показывают, что в условиях патологии правый желудочек сердца может развивать значительно большую удельную силу, чем левый. В связи с этим в том случае, когда потенциальные возможности сократительной способности правого сердца существенно не снижаются, общее функциональное состояние миокарда остается вполне удовлетворительным, в то время как на фоне глубокого нарушения функции правого отдела сердца происходит быстрее. Можно полагать, что основанием этому является существующие в норме функциональные и структурные асимметрии между отделами сердца.

Оба желудочка сердца выполняют насосную функцию и перекачивают в единицу времени равное количество крови, но при этом преодолевают разное сопротивление. Сопротивление, преодолеваемое ЛЖ в 6,3 раза больше, чем ПЖ. Однако масса ЛЖ больше массы ПЖ в 3,5 раза, а сопротивление на единицу массы левого желудочка выше, чем на единицу массы правого желудочка всего лишь в 1,8 раза. Казалось бы, ЛЖ функционирует более интенсивно, чем ПЖ. Но нагрузка объемом на единицу массы правого желудочка больше, чем на единицу массы левого желудочка в 3,5 раза. Отсюда становится ясным, что суммарная удельная нагрузка (сопротивлением и объемом) на правый желудочек больше, чем левый.

Таким образом, ПЖ сердца характеризуется наличием “исходной” гиперфункции [6].

Стеноз трахеи сопровождается гиповентиляцией и снижением вентиляционно-перфузионных отношений (В/П), когда наступает неадекватность альвеолярной вентиляции и капиллярного кровотока [ $V_A(t)/Q_C(t)$ ]. Альвеолярный капиллярный кровоток

“обесценивается”, что ведет к нарастанию “венозной примеси” в крови, оттекающей из легких, а это – к гипоксемии и гиперкапнии. Наряду с этим уменьшение просвета трахеи и последующий спазм бронхов сопровождается повышением сопротивления потока воздуха в четвертой степени уменьшения просвета. В результате этого увеличивается отношение остаточного объема к общей емкости легких (ОО/ОЕЛ). Увеличение(ОО/ОЕЛ) приводит к снижению выработки поверхностно-активных веществ (ПАВ<sub>2</sub>), гиперкапнии и дискринии. Очистительная способность бронхиального дерева нарушается. Развивается компенсаторная гиперфункция мышечной оболочки бронхов (КГМБ), которая сопровождается усилением кровотока по бронхиальному руслу.

В условиях, когда замедляется прохождение крови по легочным сосудам (< 3–4 с), усиление бронхиального кровотока имеет двоякое значение. Известно, что до 2 % минутного объема крови проходит по бронхиальным сосудам. Из них 30 % по бронхиальным венам поступает в правое предсердие, 70 % по бронхиальным анастомозам – в левое предсердие. Так как давление крови в венах большого круга кровообращения выше (45–32 мм рт. ст.) чем в малом (6–12 мм рт. ст.), кинетическая энергия бронхиального потока крови передается энергоемкому легочному. Это способствует уменьшению риска застоя в малом кругу кровообращения и отека легких. Однако усиление функции бронхо-пульмональных анастомозов, как и “обесценивание” альвеолярного капиллярного кровотока, ведет к увеличению “венозной примеси” в крови, оттекающей из легких в левое предсердие, что в свою очередь усиливает гипоксемию и гиперкапнию. И последствия стеноза трахеи приобретают системный характер. Прежде всего нарушение кровообращения в легких и гипоксемия сопряжены с повреждением эндотелия и нарушением синтеза оксида азота (NO). Нарушение образования NO ведет к спазму артериол легких и последующей ЛАГ.

Гипоксия сопровождается централизацией кровообращения, которая повышает объемную нагрузку на сердце. Выброс крови из депо при гипоксии увеличивает гематокрит и вязкость крови [8], что вызывает повышение сопротивления кровотоку, особенно в малом круге кровообращения. В итоге “исходная” физиологическая гипертрофия ПЖ по отношению к ЛЖ дополняется компенсаторной гиперфункцией ПЖ (КГПЖ).

КГПЖ инициирует внутриклеточную регенерацию КМЦ, что приводит к изменению K<sub>ac</sub> LCM и LKMЦ в сторону правожелудочкового доминирования. Регенерация органоидов является причиной увеличения размеров КМЦ и гипертрофии ПЖ. КГС и гипертрофия ПЖ требует дополнительных

энергозатрат, что немислимо без повышения доставки нутриентов и кислорода.

Однако из-за утолщения и изменения альвеолярно-капиллярных мембран, диффузионная способность легких для O<sub>2</sub> нарушается. Возникает хроническая гипоксия миокарда и других органов. В этих условиях КГС совершается на фоне кислородного голодания КМЦ, развивается легочное сердце. Ремоделирование K<sub>ac</sub> LCM, LKMЦ, nk, dk, nmv, dmv, RdO<sub>2</sub> и других параметров сердца из области адаптивных и компенсаторных постепенно переходит в разряд дизадаптивных и патологических с явлениями легочно-сердечной недостаточности.

#### Выводы

1. У здоровых крыс имеется природная, функциональная правожелудочковая и морфологическая левожелудочковая асимметрия сердца.

2. Стеноз трахеи приводит к развитию экспериментальной легочной гипертензии и компенсаторной гиперфункции и гипертрофии правого желудочка сердца.

3. В связи с этим усиливается функциональная и ослабевает морфологическая асимметрия между желудочками сердца.

#### Литература

1. *Нарбеков О.Н.* Высокогорная легочная гипертензия / О.Н. Нарбеков, Т.С. Мейманалиев, Ю.Х.-М. Шидаков. Бишкек: Шам, 1996. 264 с.
2. *Абдумаликова И.А.* Горный климат и спелеотерапия / И.А. Абдумаликова. Бишкек: Изд-во КРСУ, 2010. 298 с.
3. *Неклюдова Г.В.* Роль эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов легких в формировании легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим легочным фиброзом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г.В. Неклюдова. М., 2010. 46 с.
4. *Заволовская Л.И.* Современный взгляд на патогенез легочной гипертензии, формирование хронического легочного сердца и некоторые аспекты терапии / Л.И. Заволовская, В.А. Орлов // Пульмонология, 1995. № 1. С. 62–65.
5. *Комадел Л.* Физиологическое увеличение сердца / Л. Комадел, Э. Барга, И. Кокавец. Братислава: Изд-во Словацкой АН, 1968. 286 с.
6. *Пауков В.С., Фролов В.А.* Элементы теории патологии сердца. М.: Медицина, 1982. 270 с.
7. *Шидаков Ю.Х.-М.* Экспериментальная модель легочной гипертензии и отека легких (Способ моделирования и изучения): методические рекомендации / Ю.Х.-М. Шидаков, Л.Г. Гринько. Фрунзе: Илим, 1986. 12 с.
8. *Тимушкина Н.В.* Система микроциркуляции в условиях высокогорья / Н.В. Тимушкина // Здоровоохранение Киргизии. 1986. № 3. С. 22–25.