

УДК 612.135:616.455:615.373

М. Ф. Сиротина

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОВАСКУЛЯРНОГО РУСЛА ПРИ РАЗВИТИИ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ГИПОТОНИИ

Гипотонические состояния принадлежат к числу распространенных заболеваний. Как свидетельствуют статистические данные, они дают большой процент осложнений и нередко являются основной причиной, приводящей к частичной или полной потере трудоспособности [1, 5, 7, 8, 15]. Периферическое кровообращение и микроциркуляторное русло при этом претерпевают значительные изменения. Вместе с тем следует отметить, что исследований в этом направлении проведено сравнительно немного. До сих пор нет достаточно убедительных сведений о состоянии капиллярного русла при хронических гипотонических состояниях. Одной из причин, тормозящих изучение этого процесса, является отсутствие стойких моделей гипотонии. Исследования, посвященные хронической экспериментальной гипотонии, крайне немногочисленны [2, 3]. По мнению большинства авторов, в развитии артериальной гипотонии важную роль играют нервно-эндокринные факторы [2, 5, 6, 9]. Значение надпочечников в регуляции артериального давления подтверждено данными многочисленных исследований. Обращает на себя внимание и тот факт, что у лиц, страдающих гипотонией, функциональное состояние надпочечников заметно снижено [1, 8, 11]. В этой связи можно было предполагать, что выключение из общей системы регуляции надпочечников в условиях хронического эксперимента может отразиться на состоянии артериального давления, заметно снижая его уровень [2], и определенным образом изменить состояние метаболизма и транспортных процессов сосудистой стенки.

Наши эксперименты проведены на животных, у которых были обнаружены признаки выраженного и продолжительного снижения артериального давления после выключения из общей системы регуляции надпочечников.

Методика исследований

Исследования проведены на 39 кроликах и 5 собаках спустя одну и две недели после адреналэктомии. Надпочечники удаляли одномоментно [2]. После удаления надпочечников у собак их содержали при режиме заместительной терапии (1 мл гидрокартизона и 1 мл ДОКСА). В период проведения исследований заместительная терапия не использовалась. У всех животных с этой формой сосудистой патологии периодически делали пробу Торна и наблюдали за состоянием веса.

Кровяное давление у исследованных животных ежедневно измеряли в сонной артерии, выведенной в кожный лоскут, по Ван-Леерзуму, и, кроме того, систематически контролировали с помощью непосредственной пункции бедренной артерии.

Морфологические исследования анатомических субстратов микрососудов сердца, легких, почек, печени, селезенки, надпочечников, костного мозга, скелетной мышцы, кожи и некоторых других органов проводили с помощью световой, электронной и люминесцентной микроскопии. Используемые методики включали в себя, помимо окрашивания препаратов гематоксилин-эозином и по методу Вейгерта (с докраской, по Ван-Гизону),

импрегнацию мукополисахаридной тканью шифф-альбиантохимические и Луппа [13]. Для эле

глутаральдеги



Рис. 1
Аргироф
Аргироф

рованные уран
ронных микро

С целью
ния из сосуди
красителя Эва
после введения
[4]. Раствор м
для подсчета
ней — спустя
аппарата Б-III
Содержание в
М через 12 м
нении Na_2HP
кожи.

Данные
ных и морф
гах в терми
потонии. По
гипотония, с
ников, вызы
дах микро
выключения

импрегнацию серебром, по Футу, гистохимическое определение углеводных компонентов мукополисахаридных комплексов в стенках мелких сосудов и сопровождающей соединительной ткани с использованием реактива Шиффа и комбинированного окрашивания шифф-альциановым синим, а также окрашивание по методу Лилли [12]. В энзимогистохимические методики входило определение щелочной, кислой фосфатаз, по Гомори и Луппа [13], а также моноаминоксидазы, по Гленнеру [12].

Для электронномикроскопических исследований фиксацию тканей производили глутаральдегидом и осмиевой кислотой. Материал заключали в аралдит и контрасти-

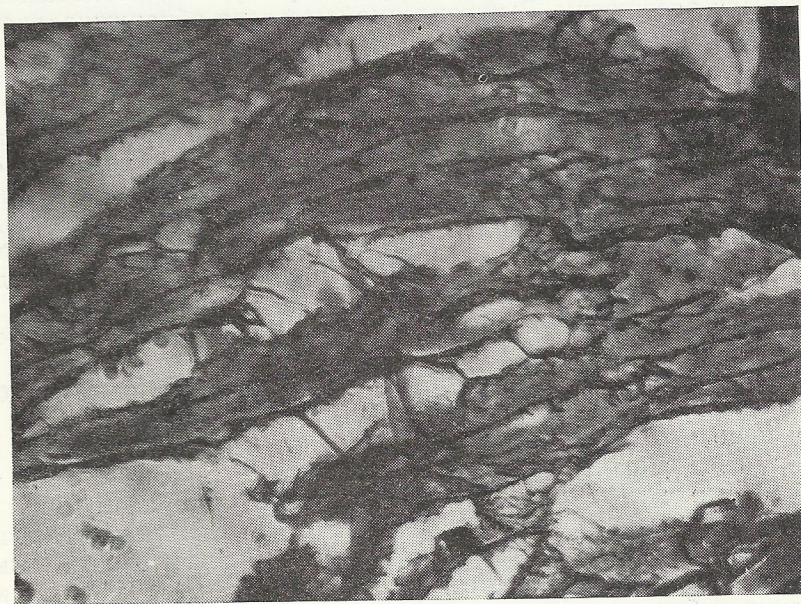


Рис. 1. Сердце кролика через две недели после удаления надпочечников. Аргирофильные волокна капилляров располагаются между мышечными клетками. Аргирофильность волокон выражена слабее, чем в норме. Микрофото. Импрегнация серебром по Футу. 10×40 .

рованные уранил-ацетатом и цитратом свинца [14] препараты просматривали на электронных микроскопах JEM-7A и Tesla DS-513.

С целью функциональной характеристики микрососудов изучали скорость выведения из сосудистой системы гомо- и гетерологичного альбумина, меченного ^{131}I , синего красителя Эванса, а также характер распределения маркированного белка в тканях после введения его в общий кровоток. Альбумин йодировали по [10] в модификации [4]. Раствор меченого альбумина (2—4 мл или 100 мкКи) вводили внутривенно. Кровь для подсчета радиоактивного белка брали через 5, 30, 60, 90 и 120 мин, образцы тканей — спустя 120 мин после введения. Количество импульсов определяли с помощью аппарата Б-III. Синий краситель Эванса (0,5 мл/кг) применяли в виде 0,2% раствора. Содержание в крови красителя исследовали с помощью электрофотоколориметра (ФЭК-М через 12 мин, 1, 2 и 3 ч после введения. Радиоактивный фосфор (0,1 мкКи) в соединении $\text{Na}_2\text{HPO}_4^{32}\text{O}_4$ был использован для изучения резорбционной способности капилляров кожи.

Результаты исследований и их обсуждение

Данные комплексных исследований с использованием функциональных и морфологических методов свидетельствуют о значительных сдвигах в терминальном отделе сосудистого русла в условиях развития гипотонии. Полученные результаты указывают на то, что хроническая гипотония, сопровождающая частичное или полное удаление надпочечников, вызывает структурные и ультраструктурные изменения в сосудах микроциркуляторной системы. У кроликов уже через неделю после выключения из общей системы регуляции надпочечников при снижении

артериального давления на 15—20 мм рт. ст. ($p < 0,05$) отмечались ослабление аргирофилии капиллярных мембран (рис. 1), уменьшение количества протеогликанов (Шик-положительных мукополисахаридов), содержания солей кальция (данные реакции Косса) и активности щелочной и кислой фосфатаз по ходу капилляров. При электронномикроскопическом исследовании мелких сосудов не клеточный компонент выглядел разрыхленным, интерцеллюлярные пространства эндотелиальных клеток были расширены. В цитоплазме эндотелия обнаруживались множественные пиноцитозные везикулы (рис. 2).

У собак, исследованных также в начальные стадии надпочечниковой гипотонии, спустя две-три недели после отмены заместительной терапии по ходу капилляров и мелких сосудов было выявлено незначительное количество протеогликанов; импрегнационные свойства соединительнотканых структур микрососудов у этих животных были снижены. По данным субмикроскопического исследования, по свободному краю эндотелиальных клеток встречались множественные цитоплазматические отростки, люминарная поверхность отдельных эндотелиальных клеток теряла четкость очертаний, а в цитоплазме их было отмечено появление кавеол и крупных полостей. В значительном числе клеток обнаруживались изменения в митохондриях с более или менее выраженной редукцией их внутренних мембран; базальные мембраны мельчайших сосудов выглядели отечными и расширенными (рис. 3).

Функциональные исследования кроликов, проведенные как с помощью метки собственных белков сыворотки синим Эванса, так и путем введения извне гомологичного и гетерологичного альбумина, дают основание считать, что спустя неделю после выключения надпочечников капиллярная проницаемость заметно повышалась в различных сериях опытов (табл. 1, 2), в среднем от 6 до 12% ($p < 0,05$). Белковые соединения в большем количестве накапливались в ткани сердца, легком, почке, аорте (табл. 2; $p < 0,05$).

В период более выраженной гипотонии, когда артериальное давление снижалось на 50—70 мм рт. ст., возрастала выраженность морфологических сдвигов.

У некоторых кроликов в этих сериях наблюдений в результате глубоких гемодинамических расстройств (уменьшение массы циркулирующей крови, ослабление капиллярного кровообращения) отмечалось снижение гемато-тканевого обмена. Скорость удаления за пределы сосудистой стенки белковых соединений, вводимых в кровоток этим животным, падала. Резко снижалась резорбционная способность капилляров кожи к R^{32} ($p < 0,05$). Однако у других животных, у которых не наблюдалось столь выраженных гемодинамических расстройств, и в этот срок исследования транспорт белковых комплексов был значительно повышен. В экспериментах на собаках, продолжительное время находившихся под наблюдением, ускоренный перенос белковых соединений из общей системы циркуляции в экстравазальных пространствах был закономерно отмечен как в начальную стадию гипотонии, так и в более выраженную, в среднем, в различных сериях от 6 до 22% (рис. 4; $p < 0,05$). Вместе с тем в результате систематически проводимых функциональных исследований в течение 7—11 месяцев было установлено прогрессивно нарастающее повышение капиллярной проницаемости.

Результаты работы показывают, что при хронической гипотонии, сопровождающей адреналэктомию, отмечаются значительные нарушения транкапиллярного обмена с дезорганизацией упорядоченного поступления из крови в межклеточные пространства белковых соединений и воды.

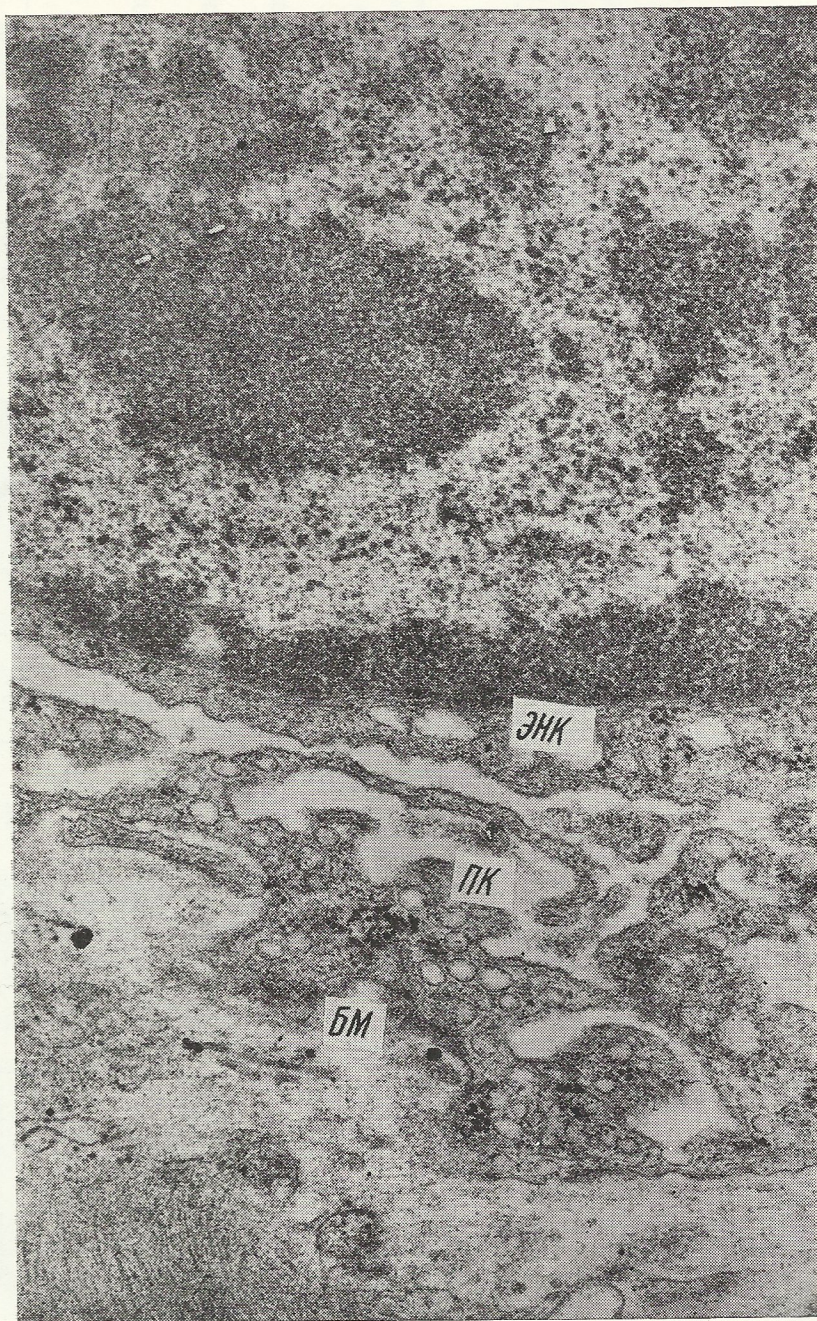


Рис. 2. Капилляр миокарда кролика через 10 дней после адреналэктомии. Базальная мембрана расширена с пониженной электронной плотностью. В цитоплазме эндотелиальных клеток содержится большое количество пиноцитозных пузырьков. БМ — базальная мембрана, ЭНК — эндотелиальные клетки, ПК — просвет капилляров. Электронограмма. $\times 48\,000$.



Рис. 3. Капилляр миокарда собаки (левый желудочек) на 12 день отмены заместительной терапии. Надпочечники удалены 11 мес назад. Базальная мембрана разрыхлена. В цитоплазме эндотелия выявляются осмиофильные структуры и наличие крупных полостей. Электронограмма. $\times 48\,000$.

Таблица 1

Изменение характера удаления красителя синего Эванса из сосудистого русла кроликов после адреналэктомии

Период исследования	n	Артериальное давление, в мм рт. ст.	M				% содержания красителя в сыворотке крови, $M \pm m, p$			
			12 мин	1 ч	2 ч	3 ч	1 ч	2 ч	3 ч	p
До	12	$102 \pm 1,3$	110	91,1	82,8	75,5	$82,7 \pm 0,48$	$74 \pm 0,78$	$68,2 \pm 1,12$	

Таблица 1

Изменение характера удаления красителя синего Эванса из сосудистого русла кроликов после адреналэктомии

Период исследования	п	Артериальное давление, в мм рт. ст.	М				% содержания красителя в сыровотке крови, $M \pm m, p$			
			12 мин	1 ч	2 ч	3 ч	1 ч	2 ч	3 ч	p
До	12	$\frac{102 \pm 1,3}{80,5 \pm 1,52}$	110	91,1	82,8	75,5	$82,7 \pm 0,48$	$74 \pm 0,78$	$68,2 \pm 1,12$	
Через 5—7 дней	8	$\frac{94,3 \pm 1,7}{71 \pm 1,4}$	110	80,25	70	60	$72,7 \pm 2,25$	$63 \pm 1,89$	$54 \pm 1,9$	$< 0,05$
Через 11—14 дней	12	$\frac{85 \pm 1,6}{55 \pm 1,5}$	124	110,9	103,8	88,5	$79,2 \pm 0,73$	$73,3 \pm 1,0$	$63,8 \pm 1,13$	$< 0,05$
Через 18—21 день	9	$\frac{75,7 \pm 3}{57 \pm 2,2}$	120,5	105,2	97,2	93,7	$87,3 \pm 1,28$	$80,5 \pm 2,15$	$77,7 \pm 2,4$	$< 0,01$

p — достоверность рассчитана относительно показателей, полученных на тех же животных до адреналэктомии.

Таблица 2

Радиоактивность крови и тканей после внутривенного введения гомологичного альбумина, меченного ^{131}I у нормальных кроликов и после адреналэктомии

Группа животных	n	Артериальное давление (мм рт. ст.)	Вес (кг)	Радиоактивность крови М		% радиоактивности M ± m, p		Радиоактивность тканей через 2 ч.								
				5 мин	1 ч	2 ч	1 ч	2 ч, p	сердце, p	почка, p	печень, p	селезенка, p	легкое, p	аорта, p	диафрагма, p	мышца бедра, p
Норм. кролики	7	$107 \pm 3,7$ $83 \pm 1,6$	$2,6 \pm 0,3$	530	450	334	$67 \pm 3,3$	$53 \pm 0,8$	$21,6 \pm 0,5$	$34,6 \pm 0,5$	$25,4 \pm 0,7$	$11 \pm 1,1$	$13 \pm 0,5$	$7,7 \pm 0,6$	$7,7 \pm 0,4$	$6,6 \pm 0,4$
Через 5—7 дней после адреналэктомии	6	$100 \pm 2,2$ $78 \pm 1,9$	$2,5 \pm 0,05$	634	430	264	$65,5 \pm 2$	$41,5 \pm 0,7$	$24,3 \pm 0,83$	$37,8 \pm 0,93$	$21,2 \pm 0,8$	$11,8 \pm 0,47$	$17 \pm 0,57$	$14 \pm 0,47$	$9,8 \pm 0,54$	$8,2 \pm 0,33$
Через 11—12 дней после адреналэктомии	6	$82 \pm 1,12$ $60 \pm 2,20$	$2,45 \pm 0,06$	755	513	362	$68 \pm 2,2$	$48 \pm 1,51$	$24 \pm 0,77$	$35 \pm 0,9$	$20 \pm 0,7$	$11 \pm 0,48$	$16,5 \pm 0,9$	$13,5 \pm 0,76$	$6,8 \pm 0,9$	$4,3 \pm 0,2$

p — достоверность, рассчитана относительно показателей контрольной группы животных.

Наши данные свидетельствуют о том, что в условиях исследованной формы гипотонии в значительной мере меняются функционально-структурные взаимоотношения в микроваскулярном русле. Результаты работы указывают на то, что существенным образом нарушаются метаболические процессы в межклеточном веществе стенки капилляров, мелких сосудов и окружающей их соединительной ткани: уменьшается количество белково-полисахаридных соединений, солей кальция, снижается степень его полимеризации и аргирофилии. Снижается электронная

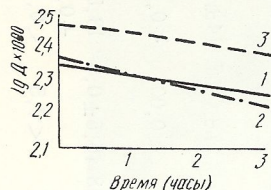


Рис. 4. Изменение проницаемости капиллярной стенки собак в различные периоды надпочечниковой недостаточности.

1 — исходные показатели, 2 — через 5—7 дней после отмены заместительной терапии (начальная стадия), 3 — через 12—20 дней после отмены заместительной терапии (выраженная стадия).

плотность базальных мембран капилляров. Глубокие биохимические изменения основного вещества микрососудов, оказывая влияние на физико-химические и биологические свойства «молекулярного сита», приводят к нарушению процессов диффузии мелких и крупных молекул. Явно выраженные нарушения метаболизма основного вещества сосудистой стенки адреналэктомированных животных оказывают, несомненно, влияние на состояние параплазмолеммального слоя эндотелия капилляров. Уменьшение в его составе углеводсодержащих биополимеров может играть определенную роль в изменении структурной организации эндотелиального слоя и непосредственно состояния межклеточных контактов.

Таким образом, при хроническом выключении из общей системы регуляции надпочечников все структурные компоненты стенки микрососудов (эндотелий, базальные мембраны, перикапиллярная соединительная ткань) претерпевают достаточно выраженные изменения, приводящие к нарушению ее барьерной функции. Функциональные пробы, проведенные на адреналэктомированных животных, указывают на то, что проницаемость капиллярной стенки возрастает: введенные в сосудистое русло белковые соединения быстрее выходят за пределы сосудистой стенки и в большем количестве накапливаются в тканях внутренних органов.

Литература

1. Гембицкий Е. В. Симптоматические гипотонии. Терапевт. архив, 1969, 21, № 1, с. 28.
2. Гуревич М. И., Кочемасова Н. Г., Квитницкий М. Е. О патогенезе артериальной гипотонии при нарушениях функции надпочечников. — В кн.: Кортико-висцеральные взаимоотношения и гормональная регуляция. Харьков, 1963, с. 96.
3. Закиров А. З. Состояние капилляров у больных ревматизмом. — Научно-исслед. работы ЦНИЛ мед. вузов Узбекистана. 1973, с. 149—150.
4. Кожура И. П. Проницаемость сосудистой стенки у животных разного возраста в норме и при экспериментальном атеросклерозе: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Киев, 1969. — 26 с.
5. Козловская П. М. Гипотоническая болезнь и гипертонические состояния: Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 1959. — 27 с.
6. Комиссаренко В. П. Роль коры надпочечников в регуляции сердечно-сосудистой системы. — Врач. дело, 1950, № 3, с. 221—228.
7. Ланг Г. Учебник внутренних болезней. — Л., 1938. — 425 с.; Болезни системы кровообращения. — М., 1957. — 384 с.
8. Молчанов Н. С. Гипотонические состояния. Л., 1962. — 203 с.
9. Романов Ю. Д. Наблюдения над капилляроскопической картиной при гипотонической болезни. — Клини. мед., 1958, 36, № 8, с. 39—45.

10. Francis C. 1951, 167.
11. Юлес M. заболел
12. (Lillie P. 1965. — 64
13. Lippa H. phenylph
14. Reynold microsc
15. Schwarz N 39, S. 3

Отдел экз
Института ф

MORPHO

Morpho
for 39 rabb
A decrease
glycans, cal
tases as well
observed in
of the micro

Departmen
A. A. Bog
Academy of

10. Francis G., Mulligen N., Warmall A. Labelling of proteins with iodine-131.— *Nature*, 1951, 167, p. 748—751.
11. Юлес М., Холло И. Диагностика и патофизиологические основы нейроэндокринных заболеваний.— Будапешт, 1963.— 453 с.
12. (Lillie R.) Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия.— М., 1965.— 645 с.
13. Lippa H., Rodon M., Weiss I., Martin D. Histochem. Darstel. Phosphatase mit p-Nitrophenylphosphat als Substrat.— *Acta Histochem.*, 1970, 37, S. 197—200.
14. Reynold E. The use of lead citrate at high Ph as an electron opaque stain in electron microscopy.— *J. Cell. Biol.*, 1963, 17, p. 208—212.
15. Schwartz N. Hypotonie als isolier Symptom.— *Schweiz. med. Wochenschr.*, 1953, 83, N 39, S. 922—924.

Отдел экспериментальной кардиологии
Института физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила в редакцию
27.III 1978 г.

M. F. Sirotina

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE MICROVASCULAR BED UNDER DEVELOPMENT OF SUPRARENAL HYPOTONIA

Summary

Morphological and functional studies of capillaries and small vessels were performed for 39 rabbits and 5 dogs in chronic experiments with development of hypotonia. A decrease in argylophyly of interstitial substance, a drop in the amount of proteoglycans, calcium salts and a fall in the activity of enzymes alkaline and acid phosphatases as well as a decrease in the electronic density of capillaries basal membranes were observed in all the periods in the morphological substrate of small vessels. Permeability of the microvessels wall relative to protein and protein complexes was higher.

Department of Experimental Cardiology,
A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev