

УДК 612.67:611.132.2—018.1:616—076.4

Г. В. Копылова

ВОЗРАСТНЫЕ УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ИНТИМЫ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

Гетерохронно протекающий процесс старения в организме человека проявляется в венечных артериях раньше, чем в других сосудах [4, 16]. В них так же рано отмечаются и атеросклеротические поражения [1, 3]. Уже в раннем детстве наблюдаются заметные изменения в интиме сосудов. Однако трудно отличить начальные этапы атеросклеротического процесса от возрастных перестроек в сосудистой стенке у человека. Для понимания сущности чисто возрастных изменений в коронарных сосудах и решения спорных вопросов о взаимосвязи патологического процесса и процесса старения необходимо изучение современными методами венечных артерий у млекопитающих, у которых атеросклероз спонтанно с возрастом не развивается [11, 17]. Первым этапом в решении поставленной задачи могло бы быть исследование интимы венечных артерий у крыс с помощью электронной микроскопии. Следует отметить, что данные о возрастных особенностях ультраструктуры венечных артерий у этих животных фрагментарны [12]. Если учитывать функциональные и структурные региональные особенности этих сосудов, становится понятным, что имеющиеся сведения о возрастных изменениях в артериях эластического типа [14] могут лишь приближенно характеризовать процесс старения коронарных сосудов.

Методика исследований

Работа выполнена на 20 беспородных крысах-самцах двух возрастных групп—5—6 и 24—30 мес. После декапитации животных для исследования брали нисходящую и огибающую ветви левой венечной артерии в верхней трети их русла. Фиксацию тканей проводили в 2,5% глутаральдегиде и 1% OSO_4 на фосфатном буфере, контрастировали уранил-ацетатом, обезживали в спиртах и заключали в смесь аралдита с эпоном. Срезы получали на ультратоме LKB и исследовали в электронном микроскопе JEM—100 В.

Результаты исследований и их обсуждение

Интима венечных артерий молодых крыс состоит из эндотелия, базального слоя и внутренней эластической мембраны. На электроннограммах эндотелий представлен на поперечных срезах клетками полуовальной формы, выбухающими в просвет сосуда в области, содержащей ядро (рис. 1). Между клетками эндотелия обнаружены плотные контакты различного типа, которые характерны, как для капилляров [7], так и для коронарных артерий [15]. Особенностью контактов эндотелия коронарных сосудов было присутствие на люминальной поверхности сложного напластования выростов смежных клеток над местом стыка. С базальной стороны эндотелиальные клетки также образуют выросты в области стыка, которые проникают вглубь сосуда и вплотную подходят

к гладкомышечным
способствуя
Цитоплазма
непрозрачна
вязи. Ядро
занимает в

тина узкой
нимает цен
рий в клетк
размером 0
контактиру
рый предст
жимым (ри
комплекс П
куоли боль
зикул. В п
тозных вез
ности эндо
рые участв
области би
мому, спосо
дают благо
тов, а такж
количество
ный слой с
постепенно
1). В базал
нущихся из
ламовым
нительным
эластическ

к гладкомышечным клеткам. По мнению исследователей, такие выросты способствуюткреплению эндотелия на поверхности сосуда.

Цитоплазма эндотелиальных клеток молодых животных электроннопрозрачна, в ней хорошо просматриваются органеллы и их взаимосвязи. Ядро округлой или овальной формы с несколькими инвагинациями занимает в клетке центральное положение. Плотный слой гетерохрома-

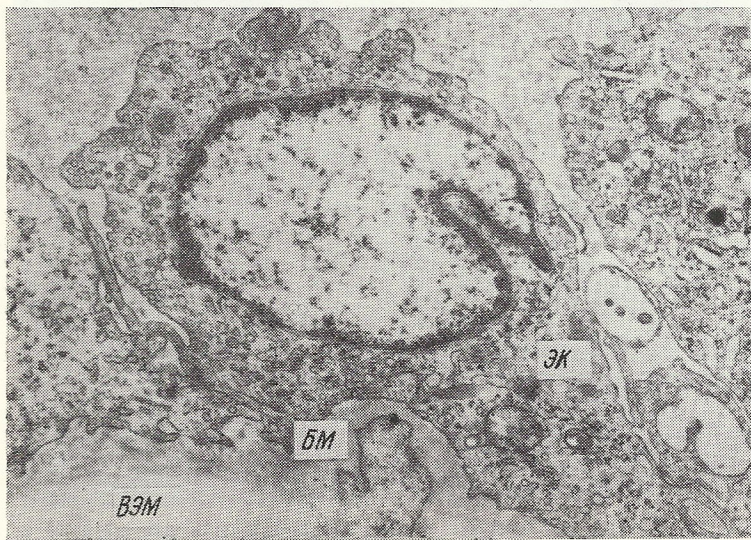


Рис. 1. Интима венечной артерии молодой крысы.

ЭК — эндотелиальная клетка, БМ — базальная мембрана, ВЭМ — внутренняя эластическая мембрана. Ув. 12 200.

тина узкой полоской располагается по периферии ядра, эухроматин занимает центральную светлую зону (рис. 1). Большая часть митохондрий в клетке расположена в окооядерной области. Округлые по форме, размером $0,3-0,5$ $\mu\text{м}$ с плотным или рыхлым матриксом, они часто контактируют с шероховатым эндоплазматическим ретикулулом, который представлен короткими трубочками с электроннопрозрачным содержимым (рис. 2, а). Большой объем в эндотелиальных клетках занимают комплекс Гольджи, плотные тельца, микропиноцитозные пузырьки, вакуоли большого размера и «розетки» от слияния микропиноцитозных везикул. В периферических частях цитоплазмы количество микропиноцитозных везикул составляет $60-70$ на $1 \mu\text{м}^2$. На люминальной поверхности эндотелиальных клеток были обнаружены тонкие выросты, которые участвуют в эндоцитозе (рис. 2, б). Подобные выросты отмечены в области бифуркации в аорте у человека и кролика [13]. Они, по-видимому, способствуют замедлению кровотока у поверхности клеток и создают благоприятные условия для обмена. У основания и внутри выростов, а также в цитоплазме эндотелиальных клеток выявляется большое количество микрофибрилл. Вплотную прилегающий к эндотелию базальный слой состоит из тонких микрофибрилл, сплетенных в рыхлую сеть, постепенно сливающихся с внутренней эластической мембраной (рис. 1). В базальном слое нередко заканчиваются пучки микрофибрилл, тянущихся из цитоплазмы эндотелиальных клеток и названных В. А. Шахламовым «стропными» филаментами. Такие филаменты служат дополнительным элементом связи эндотелия с базальным слоем и внутренней эластической мембраной.

Внутренняя эластическая мембрана в сосудах молодых животных гомогенна по своей структуре, обладает слабой электронной плотностью и достигает ширины 2 мкм (рис. 1).

С возрастом в эндотелиальных клетках коронарных сосудов происходят заметные изменения. Повышается электронная плотность цито-

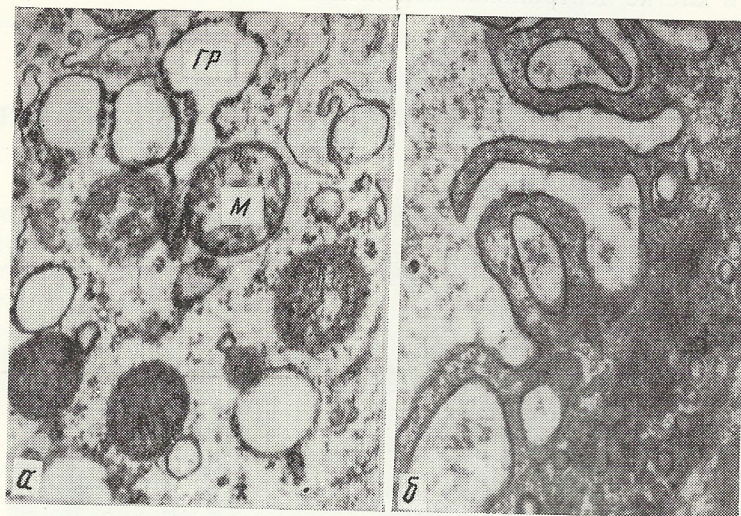


Рис. 2. Участки цитоплазмы эндотелиальной клетки венечной артерии молодой крысы.

М — митохондрии, ГР — гранулярный эндоплазматический ретикулум. а — ув. 25 000, б — ув. 39 000.

плазмы за счет увеличения количества мембранных структур гладкого и шероховатого эндоплазматического ретикулума, микрофибрилл и рибосом, а с 28—30 мес возраста также за счет увеличения плотности самого матрикса цитоплазмы, вероятно, в результате накопления метаболитов и элементов деструкции органелл (рис. 3, а, б). С возрастом увеличивается неоднородность митохондрий по размеру, форме, структуре матрикса. Наряду с небольшими митохондриями появляются крупные, удлинённые митохондрии с разрыхленным матриксом. Растет количество дегенерирующих митохондрий с отслоенными мембранами и разрушенными кристами (рис. 3, б). Трубочки и цистерны эндоплазматического ретикулума в эндотелиальных клетках старых животных заполняются электронноплотным веществом, комплекс Гольджи уменьшается в объеме. Поверхность ядер эндотелиальных клеток становится складчатой (рис. 4), в них увеличивается ширина плотного слоя неактивного гетерохроматина и сужается центральная светлая зона, содержащая эухроматин. Наблюдаются изменения поверхности эндотелиальных клеток: подвергаются редукции люминальные и базальные выросты, в том числе участвующие в контакте клеток, уменьшается количество пиноцитозных вакуолей, и появляются крупные инвагинации плазматической мембраны (рис. 3, а). Наряду с указанными изменениями в эндотелии сосудов у крыс старше 28 месяцев можно обнаружить все большее число некротически измененных клеток. Этот процесс чаще носит характер «гелификации», реже вакуолизации. Слой цитоплазмы таких клеток истончается, органеллы в электронноплотном матриксе не выявляются, либо трудно различимы. В таком эндотелии образуются щели и поры (рис. 4). У старых животных наблюдается также истончение базально-

полнении
в резуль
фрагмент
Сни
дистой с
крыс по
рий. По
развити
можно,
лишь на
клеток у
ют путь
стенку
соедине
венным
повышен
ным вли
соавт.
гладком
ние деф
признак
растом
ке [5].
Мы
старых
которое

го слоя, отслоение его в отдельных областях от эндотелиальных клеток и накопление под эндотелием рыхлого аморфного вещества, сходного с плазмой крови. В процессе старения отмечается очаговое расщепление внутренней эластической мембраны, при этом она теряет свою однородность. В ней появляется больше фибриллярных прослоек и щелей, за-

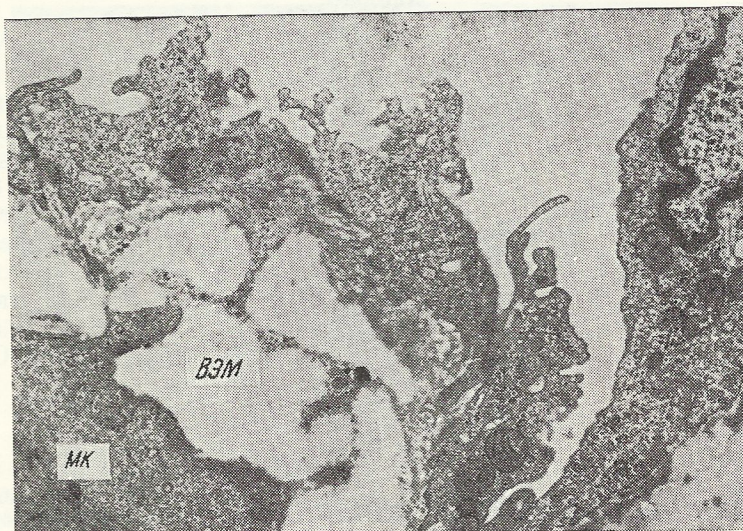


Рис. 3. Уплотнение цитоплазмы эндотелиальных клеток венечной артерии старой крысы.

МК — мышечная клетка, ВЭМ — внутренняя эластическая мембрана. Ув. 9200.

полненных гранулярным и везикулярным материалом, образующимся в результате гибели эндотелиальных клеток или распада и выброса фрагментов органелл (рис. 3).

Снижение с возрастом регенерационных возможностей клеток сосудистой стенки [9], по-видимому, является причиной того, что у старых крыс появляются дефекты в эндотелиальной выстилке венечных артерий. Повреждение же эндотелия может служить пусковым моментом развития атеросклероза [8, 10]. Отсутствие атеросклероза у крыс, возможно, связано с тем, что очаговые повреждения эндотелия возникают лишь на весьма поздних этапах онтогенеза. Некроз эндотелиальных клеток у старых животных, распад и образование в них щелей открывают путь для поступления липидов и белков плазмы крови в сосудистую стенку и возможность беспрепятственного воздействия вазоактивных соединений и других факторов крови на гладкомышечные клетки. Косвенным подтверждением этого могут служить факты, указывающие на повышение с возрастом чувствительности сосудистой стенки к гуморальным влияниям, которое отмечают Н. С. Верхратский, В. В. Фролькис с соавт. [2, 6] и другие исследователи, а также накопление липидов в гладкомышечных клетках [17]. Однако, следует признать, что появление дефектов в эндотелиальной выстилке, хотя и важный, но не главный признак старения интимы венечных сосудов у крыс. Известно, что с возрастом постепенно снижается интенсивность обмена в сосудистой стенке [5].

Мы отмечали все признаки затухания метаболических процессов у старых крыс (старше 28 месяцев): уплотнение матрикса цитоплазмы, которое, вероятно, связано с дегидратацией клеток, накопление элек-

тронноплотного вещества в канальцах эндоплазматического ретикулу-
ма, редукцию комплекса Гольджи, дегенерацию митохондрий, увеличе-
ние свободных рибосом, увеличение неактивного гетерохроматина в яд-
рах и, наконец, снижение активности плазматической мембраны, выра-
жающееся в редукции выростов на базальной и люминальной поверх-

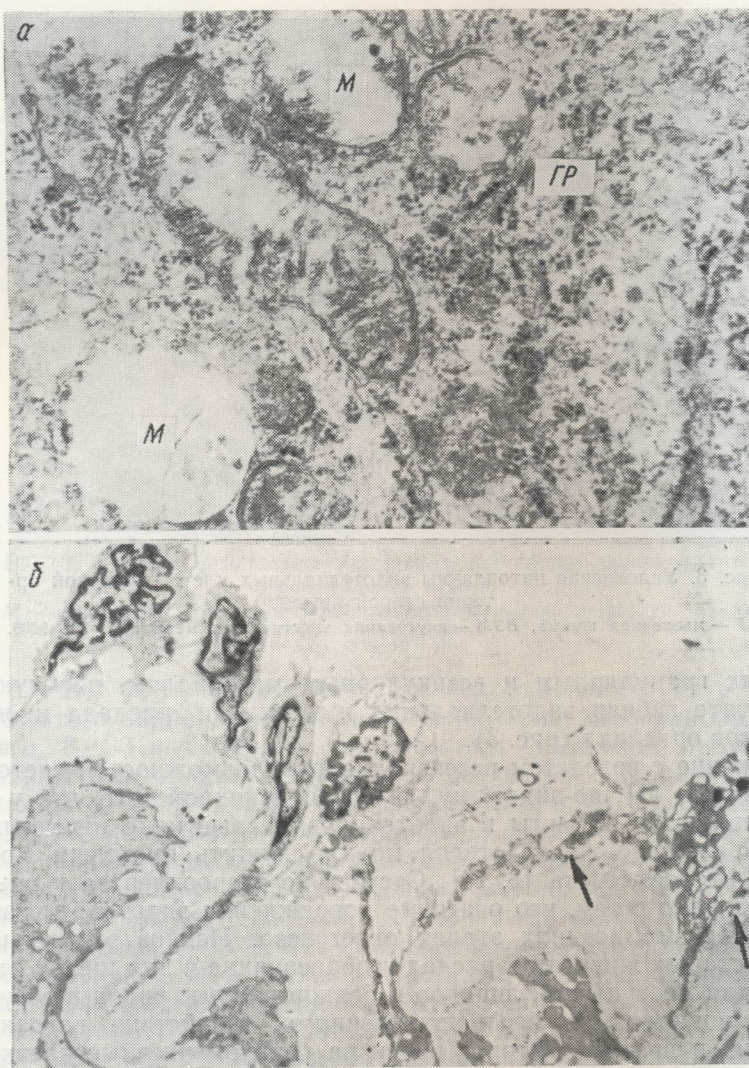


Рис. 4. Некротические изменения в эндотелии венечной артерии ста-
рой крысы.

Стрелками указаны места разрывов. М — митохондрии, ГР — гранулярный
эндоплазматический ретикулум. а — ув. 36 000, б — ув. 3900.

ности и уменьшении количества пиноцитозных вакуолей. Все эти ульт-
раструктурные изменения в эндотелиальных клетках коронарных сосу-
дов старых животных определенно свидетельствуют, во-первых, о сни-
жении проницаемости эндотелия, во-вторых, о снижении скорости и на-
рушении обмена между сосудистой стенкой и кровью.

По-видимому, постепенным снижением метаболической активности
и структурной дезинтеграцией клеток эндотелия у старых животных мож-

но объяснить измене-
ной мембран. Выяв-
тичности и снижении

1. Ультраструк-
детельствуют о сни-
развитии структурн
к уменьшению прон
ям в базальной и э.

2. В процессе ст
ется количество не
образованием в них
вышенной чувствит
действиям и спосо
липидов.

3. Обнаруженн
ные.

1. Автандилов Г. Г. 1965, № 3, с. 18—24.
2. Верхратский Н. С. ным факторам.— В 55.
3. Вихерт А. М. К во Кардиология, 1974, № 1.
4. Давыдовский И. В. 1970, № 1, с. 136.
5. Малюк В. И. Физи думка, 1970.— 136 с.
6. Фролькис В. В., Гол чувствительность к СССР, 1976, № 4, с. 55.
7. Шахламов В. А. Кар 1973, 17, p. 85—
8. Bondjers G. Arterial rosos, 1973, 17, p. 85—
9. Bjorkerud S. Relatio tery. New York, Lond 1969.
10. Constantinides P. T genesis. Tokyo, 1969.
11. Haust M. D., More atherosclerosis. New 1969.
12. Joris I., Maino G. C A. 364, p. 111—127.
13. Fujimoto S. e. a. El J. Biochem., 1975, N. 10.
14. Gerrity K. G., Cliff Molec. Pathol., 1972, 1, p. 1—10.
15. Parker F. An electr 103, N 2, p. 247—273.
16. Sorbara R. e. a. His se, 1973, 9, N 5, p. 41.
17. Wilgram G. F., Ing rative atherosclerosis 1973.

Институт геронтологии
Киев

но объяснить изменения в структуре базальной и внутренней эластической мембран. Выявленные в них нарушения ведут к уменьшению эластичности и снижению проницаемости сосудистой стенки в целом.

Выводы

1. Ультраструктурные изменения в интиме венечных артерий свидетельствуют о снижении с возрастом функциональной активности и развитии структурной дезинтеграции эндотелиальных клеток, ведущих к уменьшению проницаемости и обмена в сосудистой стенке и изменениям в базальной и эластической мембране.

2. В процессе старения интимы венечных артерий у крыс увеличивается количество некротически измененных эндотелиальных клеток с образованием в них щелей и разрывов, что может служить основой повышенной чувствительности сосудистой стенки к различного рода воздействиям и способствовать отложению в ней плазменных белков и липидов.

3. Обнаруженные изменения могут рассматриваться, как возрастные.

Литература

1. Автандилов Г. Г. Динамика атеросклеротического процесса.— Архив патологии, 1965, № 3, с. 18—24.
2. Верхратский Н. С. Возрастные особенности чувствительности сосудов к гуморальным факторам.— В кн.: Вопросы геронтологии и гериатрии, Т. 2, Киев, 1962, с. 50—55.
3. Вихерт А. М. К вопросу об этиологии, патогенезе и гистогенезе атеросклероза.— Кардиология, 1974, № 12, с. 61—65.
4. Давыдовский И. В. Геронтология.— М.: Медицина, 1966.— 299 с.
5. Малюк В. И. Физиологическая регенерация сосудистой стенки.— Киев: Наукова думка, 1970.— 136 с.
6. Фролькис В. В., Головченко С. Ф., Пугач Б. В. Содержание вазопрессина в крови и чувствительность к нему сердечнососудистой системы при старении.— Физиол. журн. СССР, 1976, № 4, с. 586—592.
7. Шахламов В. А. Капилляры.— М.: Медицина, 1971.— 199 с.
8. Bondjers G. Arterial repair and atherosclerosis after mechanical injury.— Atherosclerosis, 1973, 17, p. 85—94.
9. Bjorkerud S. Relationship of endothelium to smooth muscle.— In: Smooth muscle artery. New York, London, 1975, p. 181—204.
10. Constantinides P. The role of the endothelial barrier in atherosclerosis.— In: Atherogenesis. Tokyo, 1969, p. 99—102.
11. Haust M. D., More R. H. Spontaneous lesions of the aorta in rabbit.— In: Comparative atherosclerosis. New York, 1965, p. 255—275.
12. Joris I., Maino G. Cellular breakdown within the arterial wall.— Virchow. Arch., 1974, A. 364, p. 111—127.
13. Fujimoto S. e. a. Electron microscopy of endothelial microvilli of large arteries.— Int. J. Biochem., 1975, N. 12, p. 259—265.
14. Gerrity K. G., Cliff W. J. The aortic tunica intima in young and aging rats.— Exp. and Molec. Pathol., 1972, 16, p. 382—402.
15. Parker F. An electron microscope study of coronary arteries.— Amer. J. Anat., 1958, 103, N 2, p. 247—273.
16. Sorbara R. e. a. Histoire naturelle de l'artere cerebrale moyenne.— Rev. Med. Toulouse, 1973, 9, N 5, p. 413—423.
17. Wilgram G. F., Ingle D. J. Spontaneous cardiovascular lesions in rats.— In: Comparative atherosclerosis. New York, 1965, p. 87—91.

Институт геронтологии АМН СССР,
Киев

Поступила в редакцию
29.VI 1978 г.

G. V. Kopylova

AGE ULTRASTRUCTURAL CHANGES
IN INTIMA OF CORONARY ARTERIES

Summary

Electron microscopy examination of the intima of coronary arteries was performed for rats aged 5-6 months and 20-30 months. With aging the cytoplasm of endothelial cells thickens due to the increased number of membrane structures of the smooth and rough reticulum, microfibrils and ribosomes as well as to the increased electron density of the cytoplasm matrix. Mitochondria show degradation, the Golgi complex becomes less in volume, the activity of pinocytosis decreases, and cytoplasm microvilli involved in coupling of endothelial cells are reduced. The basal membrane becomes thin, internal elastic membrane loses its uniformity and splits. The number of necrotically altered endothelial cells appeared to rise with age. The possible effect of these alterations on the vascular wall permeability is discussed.

Institute of Gerontology,
Academy of Medical Sciences, USSR, Kiev

УДК 612.017-006

К. П. Б.

ГИПО
СТИ

В медицин
бактериальны
отличающиеся
защитную реа
уровень сопр
сится, в част
рый, как это
[17, 19, 20], с
вышает резист

Рядом ав
ную активност
отчетливо пок
полисахаридо
гормональных
Согласно
редованно на
основе других
ное воззрение
контролирующ
новременно пр
биологических
повышение ско
ликов при раз
таламического
ляция заднеме
сопровождает
повышения уро

Несмотря
исследуется о
гического дейс
изучали дейст
тета и характер
ного состояния

Опыты прове
можно привитой
сивного роста (обы
рассасывание опу
Животных ра
без дополнитель
ляции гипоталамус
кролики, подверган