

12. Vatner S. F., Boettcher D. H., Heyndrickx G. R., McRitchie R. J. Reduced baro-reflex sensitivity with volume loading in conscious dogs.—Ibid., 1975, 37, N 2, p. 236—242.
13. Vatner S. F., Boettcher D. H. Regulation of cardiac output by stroke volume and heart rate in conscious dogs.—Ibid., 1978, 42, N 4, p. 557—561.

Ин-т кибернетики АН УССР, Киев

Поступила 02.07.82

УДК 612.67:616.132:616.12—008

И. П. Кожура, Г. В. Копылова, Л. П. Черкасский, О. П. Наумова

ПРОНИЦАЕМОСТЬ ВНУТРЕННЕГО И НАРУЖНОГО СЛОЕВ СТЕНКИ АОРТЫ У ЖИВОТНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА В НОРМЕ И ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РЕНОВАСКУЛЯРНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Ряд клинических и экспериментальных исследований свидетельствует о нарушениях проницаемости сосудистой стенки при гипертонии, что имеет немаловажное значение для морфологических и функциональных изменений сосудистой стенки при этом заболевании. В свою очередь, эти изменения могут оказывать влияние не только на течение самой гипертонии, но и на развитие заболеваний, нередко сочетающихся с гипертонией, и в первую очередь — атеросклероза. В частности существует мнение, что одна из основных причин усиливающего влияния гипертонии на развитие атеросклероза — возникающие при гипертонии расстройства сосудистой проницаемости.

В литературе обсуждается вопрос о возможных отличиях во влиянии гипертонии на развитие атеросклероза в поздние периоды жизни, причем представления об этом неоднородны [3]. Несомненный интерес в связи с этим представляет изучение состояния сосудистой проницаемости при гипертонии с учетом возрастного фактора. Ранее проведенное нами исследование общей сосудистой проницаемости у кроликов разного возраста с экспериментальной гипертонией показало наличие ряда особенностей, связанных с возрастом животных [4]. Общая сосудистая проницаемость суммарно отражает проницаемость всего сосудистого русла. Особый интерес может представлять проницаемость крупных сосудов (в частности, аорты), в которых чаще всего локализуются атеросклеротические поражения. Данных о проницаемости аорты в этих условиях в возрастном плане в литературе нет. Известно, что поступление веществ из крови в стенку аорты осуществляется со стороны внутренней поверхности сосуда и из капилляров наружной оболочки [5, 6].

Мы исследовали проницаемость внутренней и наружной оболочек аортальной стенки в различных отделах сосуда (дуга, нисходящая часть грудной, брюшная аорта) у молодых и старых кроликов с экспериментальной реноваскулярной гипертонией.

Методика. Опыты проведены на кроликах в возрасте 6—10 мес (молодые) и 4—4,5 лет (старые). Экспериментальную гипертонию воспроизводили посредством наложения на почечные артерии разрезных серебряных колец, суживающих просвет сосуда на 1/4—1/3 его первоначального диаметра [2]. Операции на сосудах правой и левой почки проводили с интервалом 2—3 нед.

Артериальное давление в бедренной артерии (пункция) регистрировали с помощью электроманометра на аппарате «Мингограф-34» (Швеция).

Проницаемость изучали с помощью красителя трипанового синего, используя флуоресцентную микроскопию [6], фотометрию с графической регистрацией ее результатов и последующим их количественным анализом. Известно, что краситель при введении в кровь образует прочные комплексы с альбумином и в составе этих комплексов поступает в сосудистую стенку.

Животным в краевую вену в виде 1 % раствора. Красителем 90 мин кроликов забивали, воз- трубочные образцы, из которых весь поперечник аорты. Срезы в нормальном свете с длиной волны 5 флуоресценцию присутствующей красителя делили с помощью фотометрическим ФЭУ-39А. Вызванный светом умножитель ток подавали на вход потенциометра ЭПП-09 МЗ. проводили на всей глубине стенки электропотенциометра, получая аортальной стенке. На каждом из замеров.

На основании данных фотометрии крови в аортальную стенку (ИП_к) и адвентиции (ИП_а); (ПГД_к) и адвентиции (ПГД_а) индекса (ИАК) — отношение величин ИП_а к ИП_к. Полученные данные обрабатывали соответствующими показателями проницаемости наружной оболочки сосуда.

Проводили морфологические исследования аорты (дуга, нисходящая часть грудной, брюшная аорта) сшивали 2,5 % глутаральдегидом, делали полутонкие срезы, окрашивали в гематоксилин-эозин и изучали в световом микроскопе.

Результаты и их обсуждение. У кроликов выявлено некоторое различие в проницаемости оболочки аортальной стенки в различных отделах сосуда. Интенсивности поступления красителя в аорту в различных отделах сосуда показали, что поступление выше в грудную и снижается в брюшной части аорты. У старых кроликов интенсивность поступления красителя выше, чем у молодых, что отмечено.

Существенной разницей в проницаемости (ИП_а) в стенку в различных отделах сосуда.

Наблюдаемое при гипертонии увеличение проницаемости по сравнению с нормальным по сравнению с брюшной частью аорты. Проницаемости интимы в различных отделах сосуда. Проницаемости интимы в различных отделах сосуда. Проницаемости интимы в различных отделах сосуда.

У животных обеих групп проницаемость интимы со стороны адвентициальной оболочки аорты превалировала ($p < 0.05$) над проницаемостью со стороны внутренней оболочки аорты (табл. 1) как у молодых, так и у старых кроликов. Проницаемость интимы в различных отделах сосуда. Проницаемости интимы в различных отделах сосуда. Проницаемости интимы в различных отделах сосуда.

В литературе приводятся данные о проницаемости интимы в различных отделах сосуда. Проницаемости интимы в различных отделах сосуда. Проницаемости интимы в различных отделах сосуда.

Животным в краевую вену уха вводили трипановый синий из расчета 20 мг/кг в виде 1 % раствора. Краситель растворяли в физиологическом растворе. Спустя 90 мин кроликов забивали воздушной эмболией. Из различных отделов аорты брали трубчатые образцы, из которых на криостате готовили гистологические срезы через весь поперечник аорты. Срезы исследовали на микроскопе «Люмам-И2» в отраженном свете с длиной волны 570—600 нм, возбуждающем специфическую красную флуоресценцию присутствующей в стенке краски. Интенсивность люминесценции определяли с помощью фотометрической насадки ФМЭЛ-1 с фотоэлектронным умножителем ФЭУ-39А. Вызванный световым потоком люминесценции в фотоэлектронном умножителе ток подавали на усилитель (У5-7) и регистрировали с помощью электропотенциометра ЭПП-09 МЗ. Фотометрию в каждом данном участке препарата проводили на всей глубине стенки от адвентиции до интимы. На бумажной ленте электропотенциометра получали графическое изображение люминесценции в аортальной стенке. На каждом препарате осуществляли не менее двадцати замеров.

На основании данных фотометрии рассчитывали: интенсивность поступления из крови в аортальную стенку комплексов альбумина с краской со стороны интимы (ИП_и) и адвентиции (ИП_а); показатель глубины диффузии со стороны интимы (ПГД_и) и адвентиции (ПГД_а); интимально-адвентициальный коэффициент поступления (ИАК) — отношение величины интимального поступления к адвентициальному. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики [1]. Величины соответствующих показателей дают представление о проницаемости внутренней и наружной оболочек сосуда.

Проводили морфологическое исследование аортальной стенки. Из тех же отделов аорты (дуга, нисходящая часть грудной, брюшная) брали кусочки ткани, фиксировали 2,5 % глютаральдегидом и 1 % OsO₄, заливали в арадит-эпон, готовили полутонкие срезы, окрашивали полихромным красителем [12] и исследовали в световом микроскопе.

Результаты и их обсуждение. Исследование сосудов нормальных кроликов выявило некоторое различие в проницаемости внутренней оболочки аортальной стенки, зависящее от отдела сосуда. Сравнение интенсивности поступления в аортальную стенку комплексов красителя с альбумином со стороны интимальной поверхности (ИП_и) в разных отделах сосуда показало, что и у молодых, и у старых кроликов поступление выше в грудном отделе аорты (дуга, нисходящая часть) и снижается в брюшном отделе (табл. 1). Следует отметить, что у старых кроликов интимальное поступление в области дуги несколько выше, чем у молодых животных, в остальных отделах различий не отмечено.

Существенной разницы в интенсивности адвентициального поступления (ИП_а) в стенку в сравниваемых отделах аорты не обнаружено.

Наблюдаемое при исследовании сосудов нормальных кроликов большее интимальное поступление в стенку в грудном отделе сосуда по сравнению с брюшным совпадает с данными других авторов о большей проницаемости интимы в грудном отделе аорты [7, 9]. С этим обстоятельством склонны связывать большую подверженность грудной части аорты у кроликов развитию атеросклеротических поражений при моделировании у них атеросклероза.

У животных обеих возрастных групп интенсивность поступления со стороны адвентициальной поверхности в исследуемых отделах сосуда превалировала ($p < 0,05$) над поступлением со стороны интимы, что видно (табл. 1) как при сравнении средних значений ИП_и и ИП_а, так и величины интимально-адвентициального коэффициента (ИАК), который во всех случаях был ниже единицы. Одновременно глубина диффузии в аортальной стенке поступивших со стороны адвентиции (ПГД_а) комплексов белка с красителем также больше, чем со стороны интимы (ПГД_и).

В литературе приводятся сходные данные о превалировании в норме адвентициального поступления в стенку аорты кроликов альбумина, меченного изотопом или красителем [5, 6].

Таблица 1. Показатели проницаемости внутренней и наружной оболочек стенки аорты в разных отделах сосуда у молодых и старых кроликов в норме

Отделы аорты	Статистические показатели	ИП _н	ИП _а	ИАК	ПГД _н	ПГД _а	РПГД _н -ПГД _а
Молодые							
Дуга I	M	102	198	0,59	0,19	0,24	<0,05
	±m	6	23	0,05	0,02	0,01	
	n	5					
Нисходящий отдел грудной II	M	88	192	0,53	0,18	0,26	<0,01
	±m	8	21	0,06	0,02	0,01	
	n	5					
Брюшной отдел III	M	55	146	0,39	0,21	0,29	<0,05
	±m	8	25	0,02	0,03	0,02	
	n	5					
	p _{II-I}	<0,1					
	p _{III-I}	<0,02		<0,01			
	p _{III-II}	<0,05		<0,05			
Старые							
Дуга I	M	132	204	0,76	0,20	0,24	>0,05
	±m	12	24	0,09	0,01	0,02	
	n	5					
Нисходящий отдел грудной II	M	86	162	0,61	0,17	0,25	<0,01
	±m	12	30	0,04	0,01	0,01	
	n	5					
Брюшной отдел III	M	62	161	0,47	0,21	0,33	<0,001
	±m	7	26	0,04	0,01	0,02	
	n	5					
	p _{II-I}	<0,05					
	p _{III-I}	<0,01		<0,01			
	p _{III-II}	>0,05		<0,05			

p_{II-I}, p_{III-I}, p_{III-II} — достоверность различий между отделами аорты внутри каждой возрастной группы.

В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что в норме у кроликов независимо от возраста проницаемость интимальной поверхности аортальной стенки выше в грудном отделе, по сравнению с брюшным; в обоих названных отделах проницаемость адвентиции выше проницаемости интимального слоя.

Подопытная группа животных с экспериментальной гипертензией исследована через 4 мес после второй операции стенозирования почечных артерий.

Ко времени исследования проницаемости оболочек стенки аорты среднее кровяное давление у кроликов заметно превышало исходные величины и было на уровне $151 \pm 8,9$ мм рт. ст. ($201 \pm 11,9$ гПа) у молодых и $140 \pm 6,4$ мм рт. ст. ($187 \pm 8,5$ гПа) — у старых. Различия между возрастными группами по уровню давления не были существенными.

В этот период у молодых кроликов-гипертоников величины изучаемых параметров (табл. 2), характеризующих проницаемость, во всех исследуемых отделах сосуда существенно не отличались от зарегистрированных у нормальных животных соответствующего возраста.

У старых кроликов-гипертоников отмечается заметное (по сравнению с нормой) нарастание интенсивности поступления комплексов белка с краской через интимальную поверхность аорты. Более выраженным это нарастание было в нисходящей части грудного и брюшном отделах аорты, где разница по сравнению с нормой была статистически значима ($p < 0,05$), однако и в дуге отмечена тенденция к нарастанию интенсивности интимального поступления. При этом величина адвентициального поступления и глубина диффузии поступивших в стенку комплексов не менялись.

Таблица 2. Показатели проницаемости аорты в различных отделах

Отделы аорты	Статистические показатели
Дуга I	
	M
	±m
	n
Нисходящий отдел грудной II	
	M
	±m
	n
Брюшной отдел III	
	M
	±m
	n
	p _{III-I}
	p _{III-II}

Таким образом, у молодых кроликов с гипертензией 4 мес изменений в проницаемости внутренней стенки. У старых кроликов с гипертензией 4 мес изменений в проницаемости внутренней стенки не отмечено.

Полученные данные исследований [4] об экспериментальной гипертензии у кроликов общей сосудистой проницаемостью у молодых животных с гипертензией ранний срок (1 мес) и у старых животных с гипертензией поздний срок (4 мес) не отличаются от возрастных групп.

При анализе проницаемости сосудов. Считают, что при гипертензии в значительной степени изменяются проницаемость сосудов под ее влиянием.

Однако имеются данные, свидетельствующие о том, что при гипертензии проницаемость сосудов восстанавливается, главным образом за счет восстановления проницаемости сосудов при повышенном давлении.

В наших исследованиях мы не обнаружили каких-либо существенных изменений проницаемости сосудов у молодых кроликов-гипертоников. Проницаемость сосудов такого же возраста у кроликов продолговатой формы не отличалась от этого у старых кроликов.

Таблица 2. Показатели проницаемости внутренней и наружной оболочек стенки аорты в различных отделах сосуда у молодых и старых кроликов с экспериментальной гипертензией

Отделы аорты	Статистические показатели	ИП _н	ИП _а	ИАК	ПГД _н	ПГД _а	$P_{ПГД_н - ПГД_а}$
Молодые							
Дуга I	M	126	183	0,79	0,18	0,22	> 0,05
	$\pm m$	16	23	0,1	0,01	0,02	
	n	5					
Нисходящий отдел грудной II	M	94	204	0,50	0,16	0,26	< 0,05
	$\pm m$	16	29	0,05	0,01	0,01	
	n	5					
Брюшной отдел III	M	65	181	0,41	0,17	0,30	< 0,01
	$\pm m$	10	45	0,06	0,02	0,02	
	n	5					
	r_{III-I}	< 0,01					
Старые							
Дуга I	M	148	191	0,79	0,17	0,21	< 0,05
	$\pm m$	16	18	0,08	0,01	0,02	
	n	5					
Нисходящий отдел грудной II	M	123	173	0,76	0,19	0,23	> 0,05
	$\pm m$	10	19	0,04	0,01	0,02	
	n	5					
Брюшной отдел III	M	102	145	0,73	0,17	0,25	< 0,05
	$\pm m$	7	12	0,08	0,02	0,01	
	n	5					
	r_{III-I}	< 0,05					
	r_{III-II}	> 0,05					

Таким образом, у молодых кроликов-гипертоников с длительностью гипертензии 4 мес не было выявлено каких-либо существенных изменений в проницаемости внутренней и наружной оболочек аортальной стенки. У старых кроликов обнаружено повышение проницаемости внутреннего слоя аорты, более выраженное в нисходящем отделе грудной и брюшной аорты.

Полученные данные согласуются с результатами наших прежних исследований [4] общей сосудистой проницаемости у кроликов с экспериментальной гипертензией. При гипертензии сроком 4 мес у старых кроликов общая сосудистая проницаемость была выше, чем в норме; у молодых животных эта разница не обнаруживалась, хотя в более ранний срок (1 мес гипертензии) было установлено увеличение общей сосудистой проницаемости по сравнению с нормой у животных обеих возрастных групп.

При анализе причин нарушений сосудистой проницаемости при гипертензии чаще всего обращают внимание на состояние эндотелия сосудов. Считают, что нарушения проницаемости сосудистой стенки при гипертензии в значительной степени зависят от изменений, возникающих под ее влиянием в сосудистом эндотелии [8, 13, 14].

Однако имеются указания на то, что изменения в эндотелии обнаруживаются, главным образом, в ранние сроки гипертензии, затем эндотелий восстанавливается и адаптируется к длительно существующему повышенному давлению [10, 11].

В наших исследованиях при гипертензии сроком 4 мес мы не отметили каких-либо существенных изменений в эндотелии аорты у молодых кроликов-гипертоников по сравнению с кроликами-нормотониками такого же возраста. Эндотелиальная выстилка непрерывна, клетки продолговатой формы, обычной плотности (рис. 1). В отличие от этого у старых животных-гипертоников в этот период обнаружены

выраженные изменения интимы (рис. 2). В одних зонах аортальной стенки эндотелиальные клетки необычной округлой формы, резко выступают в просвет сосуда, в других — сильно уплощены, с признаками дистрофии и коагуляционного некроза. Интима отечна, местами утолщена в результате очаговой пролиферации гладкомышечных клеток,

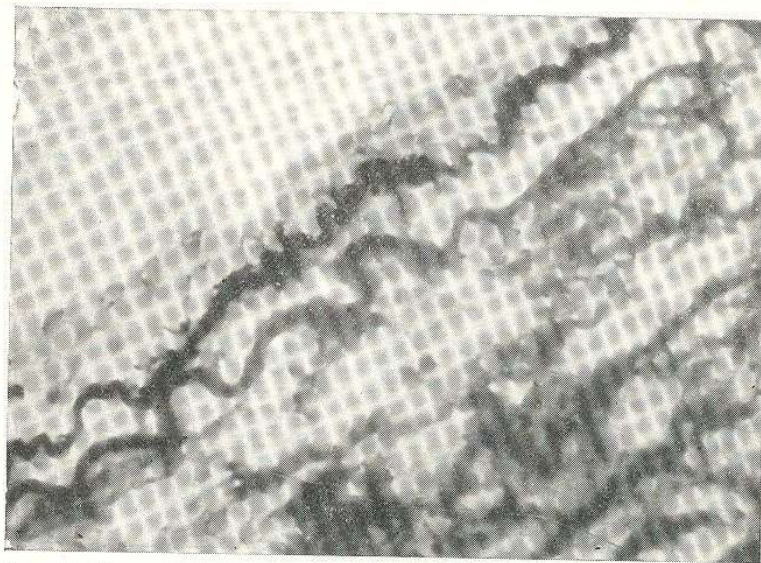


Рис. 1. Участок аорты (полутонкий срез) молодого кролика с экспериментальной гипертензией.

Ув. 800. Окраска полихромным красителем.

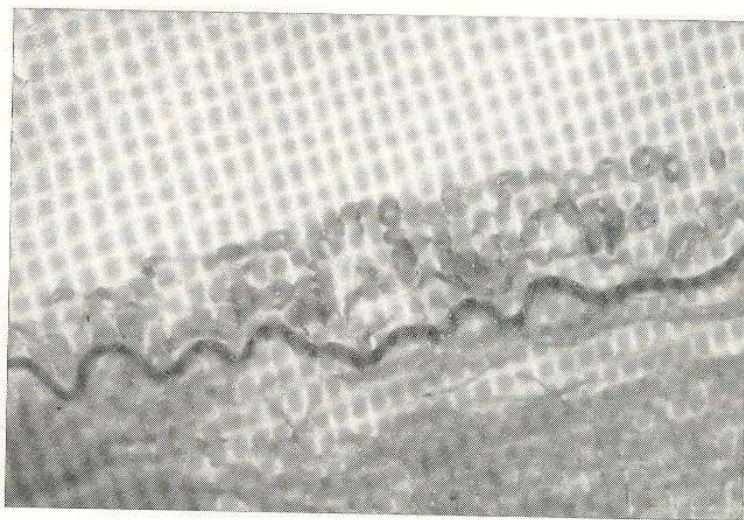


Рис. 2. Участок аорты (полутонкий срез) старого кролика с экспериментальной гипертензией.

Ув. 600. Окраска полихромным красителем.

вышедших из мышечного слоя. Отмечается расщепление внутренней эластической мембраны, гибель части интимальных гладкомышечных клеток, накопление детрита.

При морфологическом изучении наружной оболочки стенки аорты в этот срок гипертензии каких-либо нарушений в капиллярах выявлено не было.

Наличие описанных изменений у старых кроликов не обнаруживаемого у поздний срок гипертензии аортальной стенки.

В то же время получены данные, что с возрастом сосудистая стенка становится более чувствительной к различным сдвигам, возникающим в кровотоке.

В наших исследованиях выявлены изменения аортальной стенки, снижающие ее проницаемость. Это создает условия для увеличения инфильтрации в стенку аорты. У кроликов различных возрастов и с различной степенью гипертензии эти изменения могут быть связаны с определенными изменениями в развитии атеросклеротических поражений. В отличие от молодых при экспериментальной гипертензии, у старых кроликов гипертензия сопровождается более выраженными изменениями в стенке аорты.

I. P. Kozhura, G. V. Kozhura

PERMEABILITY OF THE INTERNAL AORTA WALL IN NORM AND UNDER HYPERTENSION

Permeability of the internal aorta wall in different vascular areas was studied in 4-4.5 years rabbits in norm and under hypertension. The results of trypane blue, using fluorescent microscope, and their further analysis of the internal aorta membrane in the thoracic region and arrival of the internal aorta wall from the external membrane with hypertension which lasts for 1 year. It grows essentially (as compared with norm) during part of thoracic and in aorta of hypertension no disturbances.

Institute of Gerontology, Academy of Medical Sciences, USSR

1. Генес В. С. Таблицы достоверных показателей: Избранные труды и опыты в медицине.
2. Горев Н. Н. Очерки изучения гипертензии. 263 с.
3. Горев Н. Н., Черкасский Л. П. Изучение гипертензии у животных разного возраста.
4. Черкасский Л. П., Кожура Г. В. Влияние гипертензии на сосудистую систему и почечную форму экспериментальной гипертензии. 735.
5. Adams C., Virag S., Morganti A. ¹²⁵I-labeled plasma protein in atherosclerosis. Res., 1968, 8, 1.
6. Adams C., Bayliss O. B. The effect of hypertension on the aortic wall—two new models. 1977, 26, N 4, p. 419—426.
7. Bratzler R. L., Chisolm G. L. Permeability of albumin across the rabbit thoracic aorta. p. 182—190.
8. Caro C. G. Metabolic and mechanical changes across the arterial endothelium.

Наличие описанных изменений интимы и в первую очередь эндотелия у старых кроликов-гипертоников являются, по-видимому, причиной обнаруживаемого у них, в отличие от молодых животных и в поздний срок гипертонии, нарушения проницаемости этой оболочки аортальной стенки.

В то же время полученные данные позволяют предположить, что с возрастом сосудистая стенка претерпевает изменения, делающие ее более чувствительной к повышенному кровяному давлению и ряду других сдвигов, возникающих в организме в ходе развития гипертонии.

В наших исследованиях это проявилось, в частности, в больших изменениях аортальной стенки у старых животных в форме нарушения проницаемости ее интимального слоя. Это, в свою очередь, создает условия для увеличенного поступления в стенку аорты старых кроликов различных веществ из крови, в том числе и липидов, и отложения их в измененной интимае. С этими обстоятельствами может быть связана в определенной мере большая частота и выраженность атеросклеротических поражений аорты у старых кроликов по сравнению с молодыми при воспроизведении атеросклероза на фоне экспериментальной гипертонии, что было установлено нами ранее [3].

I. P. Kozhura, G. V. Kopylova, L. P. Cherkassky, O. P. Naumova

PERMEABILITY OF THE INTERNAL AND EXTERNAL
AORTA WALL LAYERS IN DIFFERENT-AGE ANIMALS
IN NORM AND UNDER EXPERIMENTAL RENOVASCULAR HYPERTONIA

Permeability of the internal and external membranes of the aortal wall in different vascular areas was studied in experiments on young (6-10 months) and old (4-4.5 years) rabbits in norm and with experimental renovascular hypertonia by means of trypane blue, using fluorescent microscopy, photometry with a graphic record of its results and their further quantitative analysis. In the norm permeability of the internal aorta membrane in the thoracic region is found to be higher than in the abdominal region and arrival of the dye complexes with plasma albumin to the vascular wall from the external membrane prevails over the intimal arrival. In old rabbits with hypertonia which lasts for 4 months internal vascular membrane permeability grows essentially (as compared with the norm) and is more expressed in the descending part of thoracic and in abdominal region; in young animals with the same term of hypertonia no disturbances in the aortal wall membrane permeability were found.

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

Список литературы

1. Генес В. С. Таблицы достоверных различий между группами наблюдений по качественным показателям: Пособие по статистической обработке результатов наблюдений и опытов в медицине и биологии.— М.: Медицина, 1964.—79 с.
2. Горев Н. Н. Очерки изучения гипертонии.— Киев: Госмедиздат УССР, 1959.—263 с.
3. Горев Н. Н., Черкасский Л. П. Влияние гипертонии на развитие атеросклероза у животных разного возраста.— Физиол. журн., 1981, 27, № 3, с. 425—432.
4. Черкасский Л. П., Кожура И. П., Полинская В. И. Динамика изменений артериального давления и сосудистой проницаемости у животных разного возраста с почечной формой экспериментальной гипертонии.— Там же, 1980, 26, № 6, с. 730—735.
5. Adams C., Virag S., Morgan R., Orton C. Dissociation of (³H) cholesterol and ¹²⁵I-labeled plasma protein influx in normal and atheromatous rabbit aorta.— J. Atheroscler. Res., 1968, 8, N 4, p. 679—696.
6. Adams C., Bayliss O. B. Permeability of inner and outer layers of rat and rabbit aortic wall—two new microscopic tests with trypan blue.— Atherosclerosis, 1977, 26, N 4, p. 419—426.
7. Bratzler R. L., Chisolm G. M., Colton C. K. et al. The distribution of labelled albumin across the rabbit thoracic aorta *in vivo*.— Circulat. Res., 1977, 40, N 2, p. 182—190.
8. Caro C. G. Metabolic and mechanical studies on the transport of macromolecules across the arterial endothelium.— In: Proc. of Specialists' Meeting on Fluid Dy-