

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-теоретический журнал ● Основан в 1955 г. ● Выходит 1 раз в 2 месяца

Том 32, № 5, сентябрь—октябрь, 1986

Киев Наукова думка

УДК 616.12—008.331.1

Т. Б. Александрова, И. М. Родионов, В. С. Шинкаренко,
С. М. Блинков, В. Г. Пинелис, В. Б. Кошелев

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В ПЕРИОД РАЗВИТИЯ СПОНТАННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

За последние 10 лет в результате клинических и экспериментальных исследований установлено, что при артериальной гипертензии происходит уменьшение васкуляризации, разреживание микроциркуляторного русла. Так, у спонтанно гипертензивных крыс (СГК) уменьшение плотности артериолярной и капиллярной сети обнаружено в мышцах [11], брыжейке [10], коже [9], мозге [17]. Выявленное уменьшение васкуляризации головного мозга у взрослых СГК позволило высказать предположение, что формирование локальных участков гипоксии головного мозга может способствовать активации периферических отделов симпатической нервной системы у СГК по церебро-ишемическому механизму. На каком этапе развития гипертензии этот механизм включается в действие? Увеличение активности симпатической нервной системы установлено у взрослых и молодых СГК [1, 4, 5, 12, 16].

Разреживание микроциркуляторной сети ведет к увеличению мозаичности локального мозгового кровотока, формированию микроучастков с очень низким парциальным давлением кислорода [15]. В связи с этим представляет интерес исследовать динамику процесса разреживания микроциркуляторной сети головного мозга, выяснить, имеется ли феномен разреживания в начальные сроки развития спонтанной артериальной гипертензии и сопоставить полученные данные с имеющимися в литературе о повышении симпатической активности и артериального давления у этих животных.

Методика

Исследовали микрососуды ствола мозга диаметром до 15 мкм у СГК (8 нед — молодые и 26 нед — взрослые). В качестве контроля использовали крыс линии Wistar — Kyoto соответствующего возраста. Давление крови (АД) измеряли в хвостовой артерии электроплетизмографическим методом. Мозговые сосуды наркотизированных гексеналом



крыс (100 мг/кг внутривенно) прижизненно заполняли тушью, предварительно диализированной относительно физиологического раствора Тироде. Непосредственно перед экспериментом в тушь добавляли гепарин (100 ЕД/1 мл). Аорту перевязывали ниже отхождения общей сонной артерии. Заполнение сосудов тушью осуществляли через восходящую аорту под давлением, соответствующим исходному АД каждого животного, в течение 3 мин. Затем головной мозг извлекали, фиксировали и заключали в целлоидин. Из целлоидинового блока изготавливали серийные срезы толщиной 20 мкм. Для ориентировки в топологии неокрашенные просветленные срезы чередовали с окрашенными крезоловым фиолетовым. Неокрашенные срезы с залитой тушью сетью микрососудов количественно анализировали с помощью системы текстурного анализа ТАС (фирма «Эрнст Лейтц», ФРГ). При этом телевизионное изображение исследуемого препарата обрабатывали по специально разработанной программе, позволяющей одновременно определять общую площадь сосудов, суммарную их длину, число фрагментов сосудов, находящихся в поле зрения, площадь и длину сосудов заданного диаметра, площадь поля, в котором производилось измерение, удельную длину сосудов (на единицу объема ткани) и средний диаметр сосудов [7]. Результаты анализа изображений обрабатывали статистически.

Результаты

Среднее АД у контрольных нормотензивных крыс (НК) линии Wistar—Kyoto в возрасте 8 нед составляло (в мм рт. ст.) $113,7 \pm 5,5$, а у СГК — $125,5 \pm 3,8$ ($P > 0,05$). В возрасте 26 нед АД у гипертензивных крыс (ГК) повышалось до $153,7 \pm 1,3$, достоверно отличаясь от АД контрольных крыс ($P < 0,001$) того же возраста, которое составляло $116,5 \pm 1,67$.

Результаты анализа параметров микроциркуляторного русла ствола мозга молодых и взрослых крыс с нормальным и повышенным артериальным давлением представлены в таблице. Видно, что у НК с возрастом происходит уменьшение васкуляризации: снижается удельная длина сосудов, отношение площади сосудов к площади поля зрения. У СГК подобная возрастная динамика также имеется, но у них васкуляризация мозговой ткани уменьшена по сравнению с нормой. У 8-недельных ГК удельная длина сосудов (l) на 11,8 % меньше, чем у контрольных животных, а отношение площади сосудов к площади измеряемого поля (S_c/S_n) — на 11,5 %. Средний диаметр сосудов у молодых СГК не отличается от такового у контрольных крыс.

С возрастом у ГК наблюдается дальнейшее уменьшение названных выше показателей. По сравнению с контролем изменение l достигает

Изменения морфологических параметров микрососудистого русла у спонтанно гипертензивных крыс (СГК) по сравнению с нормотензивными крысами (НК) в зависимости от возраста ($M \pm m$)

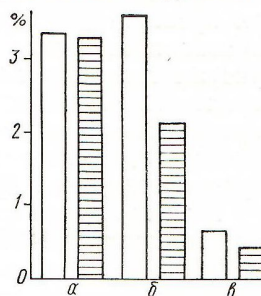
Параметр	8-недельные		26-недельные	
	СГК	НК	СГК	НК
Число препаратов	32	32	52	39
Среднее число полей в препарате	$36,9 \pm 1,2$	$43,6 \pm 1,35$	$59,2 \pm 3,0$	$69,5 \pm 1,8$
Число измеренных полей	1152	1634	3068	2691
Удельная длина сосудов, мм/мм ³	$528,14 \pm 9,11$ $P < 0,001$	$599,17 \pm 10,1$	$475,01 \pm 9,96$ $P < 0,001$	$530,79 \pm 10,33$
Диаметр сосудов, мкм	$8,54 \pm 0,3$ Отличие недостоверно	$8,23 \pm 1,27$	$8,13 \pm 0,23$ $P < 0,05$	$8,87 \pm 0,26$
Отношение площади сосудов к площади поля, %	$6,18 \pm 0,14$ $P < 0,01$	$6,98 \pm 0,11$	$5,08 \pm 0,13$ $P < 0,01$	$6,47 \pm 0,16$

10,5 %, а S_c/S_{Σ} снижается на 21,5 %. Кроме того, у взрослых, в отличие от молодых СГК, уменьшается и средний диаметр сосудов на 9,4 %. Сравнение этих данных у взрослых и молодых СГК показывает уменьшение l на 10,1 %, а S_c/S_{Σ} — на 17,8 %. Изменения среднего диаметра сосудов при этом статистически не достоверны.

Таким образом, на изменения анализируемых показателей, характерных для гипертензивных животных, накладываются возрастные изменения, что ведет к еще более выраженному уменьшению удельной длины сосудов и их площади. Из полученных данных следует, что микрососудистая сеть гипертензивных крыс характеризуется меньшей плотностью, чем нормотензивных, причем с возрастом эти изменения усиливаются.

Объемная доля (%) микрососудов разного диаметра в ткани мозга контрольных (светлые столбики) и спонтанно гипертензивных крыс (заштрихованные столбики):

а — сосуды диаметром до 5 мкм; б — от 6 до 10 мкм; в — от 11 до 15 мкм; для б и в (заштрихованные столбики) $P < 0,001$.



Дальнейший анализ изменения микроциркуляторной сети у ГК заключается в изучении распределения плотности сосудов в зависимости от их калибра на препаратах мозга взрослых (26 нед) СГК. В зависимости от диаметра исследуемые сосуды разделили на три следующие группы: 1-я — сосуды диаметром 0—5 мкм, 2-я — сосуды диаметром 6—10 мкм, 3-я — сосуды диаметром 11—15 мкм. Было показано, что у СГК, по сравнению с контрольными животными в единице объема ткани уменьшается доля сосудов 2-й и 3-й групп, в то время как доля сосудов 1-й группы не меняется (рисунок). Уменьшение доли сосудов 2-й и 3-й групп может быть обусловлено либо их полным исключением из циркуляции, либо уменьшением их просвета (констрикцией и переходом их в разряд сосудов меньшего калибра). В первом случае, т. е. при полном исключении более крупных сосудов, должно происходить и исключение снабжаемых ими сосудов меньшего диаметра, а следовательно, и уменьшение числа этих сосудов. Однако по данным наших опытов этого не происходит — площадь сосудов 1-й группы у СГК и контрольных животных практически одинакова (см. рисунок). Значит, отмеченное изменение структуры микрососудистого русла у СГК происходит за счет частичного уменьшения диаметра более крупных сосудов (2-й и 3-й групп) и перехода их в разряд сосудов 1-й группы; число последних в связи с этим должно возрасти. Поскольку это не происходит, следует предположить, что соответствующая часть самых мелких сосудов выключается из кровообращения, и их общее число поэтому остается практически неизменным.

Обсуждение результатов

Прежде чем анализировать изменения плотности микроциркуляторного русла ствола мозга спонтанно гипертензивных крыс, рассмотрим возрастные изменения этого показателя у нормотензивных животных. Из таблицы видно, что у крыс с нормальным артериальным давлением удельная длина сосудов в возрасте 25 нед на 12 % меньше, чем у крыс в возрасте 8 нед, что согласуется с данными об уменьшении плотности микрососудов в других сосудистых бассейнах в период старения [3, 6]. У спонтанно гипертензивных крыс с возрастом удельная длина сосудов также уменьшается на 10,1 %, однако в обеих возрастных группах этот показатель достоверно снижен по сравнению с адекватным нормотензивным контролем.

Уменьшение удельной длины сосудов в единице объема ткани оказалось свойственно не только взрослым, но и сравнительно молодым

спонтанно гипертензивным крысам, у которых артериальное давление только начало повышаться и еще достоверно не отличалось от АД нормотензивных крыс (см. таблицу). Следовательно, феномен разреживания микрососудов, уменьшения васкуляризации мозга наблюдается как у крыс в период стабильного значительно увеличенного давления крови, так и у крыс в период начального подъема артериального давления. Сходные данные об уменьшении плотности капиллярной сети у 6—8-недельных спонтанно гипертензивных крыс получены Prewitt и др. [14] для препаратов *m. gracilis*. Вполне возможно, что уменьшение васкуляризации головного мозга отчасти генетически детерминировано, присуще спонтанно гипертензивным крысам уже в период раннего постнатального развития. Подобные соображения о генетической детерминированности высказываются и по поводу увеличения толщины гладкомышечного слоя в сосудах мозга и ряда других органов спонтанно гипертензивных крыс [8].

В то же время из таблицы видно, что суммарная площадь микрососудов, приходящаяся на единицу площади ткани мозга, с возрастом у спонтанно гипертензивных крыс уменьшается значительно, чем у нормотензивных животных, что, вероятно, у СКГ связано не только с возрастом, но и с ростом артериального давления. У спонтанно гипертензивных крыс в возрасте 26 нед средний диаметр микрососудов с просветом меньше 15 мкм достоверно уменьшен по сравнению с контрольными животными того же возраста (см. таблицу). На спонтанно тензивных крысах примерно той же возрастной группы — 200 сут — Norborg и др. [13] установили увеличение отношения толщины стенки к внутреннему радиусу сосуда для мозговых артериол с просветом меньше 20 мкм. Сопоставление этих данных позволяет предположить, что именно утолщение стенки, частично занимающей внутренний просвет сосуда, — тот фактор, который вызывает достоверное уменьшение среднего диаметра микрососудов у 26-недельных спонтанно гипертензивных крыс.

Такие параметры, как удельная длина сосудов, отношение площади сосудов к площади поля зрения, средний диаметр микрососудов, отражают структурный компонент сопротивления микрососудов мозга. Уменьшение перечисленных выше параметров у спонтанно гипертензивных крыс свидетельствует о возрастании структурного компонента сопротивления микрососудов стволовой части мозга. Увеличение структурного компонента связано с двумя процессами: разреживанием микроциркуляторной сети и уменьшением просвета индивидуальных артериол за счет гипертрофии их стенки. У взрослых, 26-недельных СКГ, видимо, происходят оба эти процесса, у молодых, 8-недельных животных нами достоверно установлено уменьшение только васкуляризации, средний же диаметр микрососудов в этой возрастной группе не уменьшен, по сравнению с контролем (см. таблицу).

Спонтанно гипертензивные крысы, видимо, генетически предрасположены к увеличению структурного компонента сопротивления микроциркуляторного русла мозга. Разреживание микроциркуляторного русла, гипертрофия мозговых сосудов происходят у этой линии крыс еще в предгипертензивной стадии, в период начала возрастания артериального давления. С возрастом, как и у нормотензивных крыс, структурный компонент сопротивления у СКГ увеличивается, однако темпы роста структурного компонента сопротивления у СКГ значительно выше: в этом проявляется адаптивная реакция микроциркуляторного русла в ответ на подъем артериального давления. Таким образом, структурные изменения в микроциркуляторной сети СКГ могут быть определены как генетическими факторами так и связанными с адаптацией сосудов к возрастающему давлению.

Уменьшение плотности микроциркуляторного русла может быть адаптивной реакцией, предохраняющей мозг от отека в условиях возросшего кровяного давления. С другой стороны, разреживание микрососудов приводит к возрастанию мозаичности локального мозгового

кровотока, распределения pO_2 в мозговой ткани. Так, Skolasinska и др. [15] показали, что наряду с повышением среднего уровня напряжения кислорода в мозге СГК локальное распределение pO_2 характеризовалось большей неравномерностью, т. е. наличием участков с очень высоким и очень низким уровнями напряжения кислорода. Локальные участки гипоксии мозга, особенно его стволовой части, могут приводить к активации симпатической нервной системы по церебро-ишемическому механизму [2]. Полученные в данной работе факты об уменьшении васкуляризации мозга у молодых, предгипертензивных СГК, могут быть аргументом в пользу высказанной гипотезы о причинах активации симпатической нервной системы у СГК: разреживание микрососудов, приводящее к формированию локальных зон гипоксии мозга и вследствие этого к возрастанию активности симпатической нервной системы по церебро-ишемическому механизму, которое, в свою очередь, может привести к дальнейшему повышению давления.

T. B. Alexandrova, I. M. Rodionov, V. S. Shinkarenko,
S. M. Blinkov, V. G. Pinelis, V. B. Koshelev

CHANGES IN THE MICROVASCULAR BRAIN NETWORK DURING DEVELOPMENT OF SPONTANEOUS HYPERTENSION IN RATS

Microvessels of the brain stem up to 15 μm in diameter of spontaneously hypertensive rats (SHR) aged 8 and 26 weeks were investigated on histological sections by means of a texture analysis system (Leitz-TAS). The Wistar-Kyoto rats of the corresponding age were used as control. It is shown that in hypertensive animals the length of vessels per unit of cerebral tissue volume and the area occupied by vessels decrease, that testifies to the lessening of the brain vascularization density. The average diameter of vessels decreases in rats aged 26 weeks unlike those aged 8 weeks. The proportion of the vessels with diameter from 6 to 15 μm per unit of cerebral tissue volume in hypertensive rats gets lower whereas the proportion of the smallest vessels measuring up to 5 μm in diameter remains unchanged.

M. V. Lomonosov University, Moscow

1. Александрова Т. Б., Родионов И. М., Шинкаренко В. С. Изменение морфометрических показателей микрососудистого русла мозга при экспериментальной гипертензии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1984. — 98, № 9. — С. 366—368.
2. Гуревич М. И. Интегративные механизмы регуляции гемодинамики // Физиол. журн. — 1984. — 30, № 3. — С. 323—330.
3. Коркушко О. В. Сердечно-сосудистая система и возраст. — М.: Медицина, 1983. — 176 с.
4. Марков Х. М., Пинелис В. Г., Полищук В. С. и др. Роль симпатической нервной системы в изменениях системной гемодинамики и сократимости миокарда у крыс с наследственно обусловленной гипертензией // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1984. — Вып. 5. — С. 35—39.
5. Соколова И. А., Родионов И. М., Блинков С. М. Некоторые морфологические особенности капиллярной сети головного мозга крыс с Дока-солевой и почечной экспериментальной гипертензией // Кардиология. — 1981. — 21, № 7. — С. 47—50.
6. Черток В. М. Возрастные изменения капилляров головного мозга человека // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1985. — № 2. — С. 28—34.
7. Шинкаренко В. С., Ларина В. Н. Изучение микрососудов мозга методом автоматического анализа изображений // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1982. — 93, № 1. — С. 3—5.
8. Gray S. D. Spontaneous hypertension in the neonatal rat // Clin. and Exp. Hyper. — 1984. — A6/4. — P. 755—781.
9. Haack D. W., Schaffer I. J., Simpson J. G. Cutaneous microvasculature of spontaneously hypertensive rats // Fed. Proc. — 1978. — 37, N 3. — P. 350.
10. Henrich H., Hertel R., Assman R. Structural difference in the mesentery microcirculation between normotensive and spontaneously hypertensive rats // Pflügers Arch. — 1978. — 375, N 2. — P. 153—159.
11. Hutchins P. M., Darnell A. E. Observation of a decreased number of small arterioles in spontaneously rats // Circ. Res. — 1974. — 34, N 5, suppl. 1. — P. 161—165.
12. Judy W. V., Watanabe A. M., Murphy W. R. et al. Sympathetic nerve activity and blood pressure in normotensive rat // Hypertension. — 1979. — 1, N 6. — P. 598—604.
13. Norborg C., Johansson B. B. Morphometric study on cerebral vessels in spontaneously hypertensive rats // Stroke. — 1980. — 11, N 3. — P. 266—270.

14. Prewitt R. L., Chen J. J. H., Dowell R. Development of microvascular rarefaction in the spontaneously hypertensive rat // Amer. Physiol. — 1982.—243, N 2. — P. H243—H251.
15. Skolasinska K., Lutter N., Funk R., Kessler M. Disturbances in the distribution of tissue oxygenation induced by spontaneous hypertension // Pflügers Arch. — 1984.—400, Suppl. — P. R10.
16. Smith P. G., Poston C. W., Mills E. Contribution of noradrenergic vascular reactivity to blood pressure in neonatal and adult spontaneously hypertensive rats // Fed. Proc. — 1983.—42/4. — P. 895.
17. Vacek L. Distribution of microspheres in the brain of hypertensive rats // Physiol. bohemosl. — 1984.—33, N 3. — P. 237—241.

Моск. ун-т им. М. В. Ломоносова
МВССО СССР

Поступила 11.06.85

УДК 612.17:611.12:612.826.4:612.67

А. С. Ступина, Ю. Е. Рушкевич

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ РАЗДРАЖЕНИИ ГИПОТАЛАМУСА

Как известно, в старости увеличивается число заболеваний сердца, сопровождающихся развитием некротических изменений в мышце сердца и кардиосклероза. За последние 10 лет установлено, что возникновение функциональных и морфологических повреждений миокарда может быть связано с нарушением гипоталамической регуляции. Так, длительное раздражение гипоталамуса приводит к развитию в миокарде деструктивных изменений, появление которых связывают с нарушением обмена медиаторов [3], сдвигами электролитного баланса [4, 8], нарушением кровоснабжения сердечной мышцы [12]. При старении существенно меняется гипоталамическая регуляция сердечно-сосудистой системы, снижается надежность гипоталамических регуляторных механизмов, создаются предпосылки для развития возрастной патологии [11]. Длительное многодневное раздражение гипоталамуса взрослых и старых кроликов сопровождается стойкими изменениями электрической активности и сократительной способности сердца [6], что позволяет предположить наличие в миокарде экспериментальных животных структурных повреждений.

Цель настоящей работы — дать морфологическую характеристику влияния длительного многодневного раздражения гипоталамуса на миокард взрослых и старых кроликов и проанализировать возможные причины возрастных различий морфологических изменений в сердечной мышце.

Методика

Опыты проведены на 13 взрослых (12 мес) и 12 старых (48 мес) кроликах, которым в супраоптическое и заднее гипоталамическое ядра гипоталамуса вживляли нитрохромовые электроды, согласно координатам стереотаксического атласа [13]. Деятельность сердца оценивали по данным электрокардиографии и фазового анализа сердечного цикла. С этой целью через 2—3 нед после вживления электродов, а также регулярно в ходе многодневного эксперимента регистрировали электро- и поликардиограммы. Электрическое раздражение гипоталамуса (прерывистые серии прямоугольных импульсов длительностью 1 мс и частотой 80 Гц, повторяющиеся через каждые 3 с) у фиксированных животных начинали через 3—4 нед после имплантации электродов и осуществляли в течение 2 ч ежедневно током силой 120—300 мкА. Морфологическое исследование миокарда проводили в сроки от 2 нед до 3—5 мес многодневного раздражения гипоталамуса. Гистотопографические срезы сердца окрашивали гематоксилин-эозином по Гейденгайну и реактивом Шифа. Для электронно-микроскопического исследования кусочки