

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ СИСТЕМОЮ ОКСИДУ АЗОТУ ТА СТРУКТУРНИМИ ЗМІНАМИ ЛЕГЕНЕВОГО СЕРЦЯ

*За експериментальних умов комплексом морфологічних і біохімічних методів досліджено особливості структурних змін та функціонування системи оксиду азоту в шлуночках легеневого серця. Встановлено, що більш виражені морфологічні зміни та дисбаланс NO-ергічної системи домінували у правому шлуночку декомпенсованого легеневого серця.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: легеневе серце, оксид азоту.

**ВСТУП.** В останні роки дослідники все частіше цікавляться легеневим серцем, яке характеризується гіпертрофією, дилатацією і дисфункцією м'яза правого шлуночка, що викликано ураженням легеневої паренхіми і/або легеневого судинного русла між місцем відходження стовбура легеневої артерії і місцем впадання легневих вен у ліве передсердя. Відомо, що сьогодні проблема легеневого серця набуває все більшого значення у зв'язку зі значним зростанням хронічних обструктивних захворювань легень, хронічних форм туберкульозу, професійних ушкоджень легень, при яких основною причиною втрати працездатності та летальності є легеневе серце [4, 6]. Патогенез останнього складний і досить багатогранний, що значною мірою ускладнює адекватну, своєчасну діагностику легеневої гіпертензії та легеневого серця. Варто вказати, що до сьогодні дискусійними залишаються питання про поширеність гіпертрофії правого шлуночка при хронічних обструктивних захворюваннях легень, а також про роль легеневої гіпертензії в патогенезі легеневого серця [2, 5, 14]. В патогенезі легеневого серця бере участь багато чинників, у тому числі й активація пероксидного окиснення ліпідів, яке в ушкодженному міокарді створює цілу ланку патологічних змін, що призводить до дистрофії, некробіозу клітин, тканин, інфільтрації та склерозу. В останні роки дослідники все частіше цікавляться NO-ергічною системою, яка виконує багато різноманітних функцій в організмі, а дисбаланс її відіграє важливу роль у патогенезі ушкоджень міокарда [10]. Варто вказати, що роль системи оксиду

азоту в патогенезі легеневого серця досліджено недостатньо.

Метою даного дослідження було вивчити особливості функціонування системи оксиду азоту при експериментальному легеневому серці.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Морфологічними та біохімічними методами досліджено серця 38 білих щурів-самців, яких поділили на три групи: 1-ша група включала 15 інтактних здорових піддослідних тварин (контрольна), які перебували у звичайних умовах віварію; 2-га – 15 щурів з артеріальною гіпертензією у малому колі кровообігу і компенсованим легеневим серцем; 3-тя – 8 експериментальних тварин з легеневою артеріальною гіпертензією і декомпенсованим легеневим серцем. Останнє підтверджувалося задишкою, синюшністю слизових оболонок, гідротораксом, гідроперикардом, застійними явищами в органах великого кола кровообігу [12]. Пострезекційну легеневу артеріальну гіпертензію і легеневе серце моделювали шляхом проведення в щурів правосторонньої пульмонектомії [9]. Оперативні втручання виконували за умов тіопенталового наркозу з дотриманням правил асептики та антисептики. Через 3 місяці від початку досліду здійснювали евтаназію щурів шляхом кровопускання за умов тіопенталового наркозу. Серце розрізали за методикою Г. Г. Автанділова, проводили окреме зважування камер серця, їх планіметрію [1]. Вміст нітриту-аніона в гомогенатах шлуночків серця визначали за методом І. М. Nevel [13]. З частин серцевого м'яза також вирізали шматочки, які фіксували в 10 % розчині формаліну, проводили через етилові

© О. Б. Слабий, М. С. Гнатюк, 2015.

спирти зростаючої концентрації та поміщали у парафін. Мікротомні зрізи після депарафінізації забарвлювали гематоксилін-еозином, за ван Гізона, Маллорі, Вейгертом, толуїдиновим синім [8]. Гістостереометрично в лівому (ЛШ) та правому (ПШ) шлуночках серця визначали відносні об'єми строми (ВОС), ушкоджених кардіоміоцитів (ВОУКМ) та ендотеліоцитів (ВОУЕ) [1]. Проводили кореляційний аналіз між вмістом нітрит-аніона та відносними об'ємами строми, ушкоджених кардіоміоцитів та ендотеліоцитів, у шлуночках серця – з визначенням коефіцієнта ( $r$ ) парної кореляції. Силу зв'язку оцінювали за чотирима ступенями: сильним ( $r=0,7-0,9$ ), значним ( $r=0,5-0,7$ ), помірним ( $r=0,3-0,5$ ), слабким ( $r<0,3$ ) [1]. Необхідно зазначити, що експериментальні дослідження та евтаназію піддослідних тварин проводили з дотриманням Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених на Першому національному конгресі з біоетики (Київ, 2001) відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Отримані кількісні дані обробляли статистично. Обробку даних виконано у відділі системних статистичних досліджень Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського в програмному пакеті STATISTICA. Різницю між порівнювальними величинами визначали за критеріями Стюдента і Манна–Уїтні [3].

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Провівши окреме зважування та планіметрію камер серця, встановили, що через 3 місяці після правосторонньої пульмонекомії зростали маса частин серця та їх просторові характеристики з домінуванням гіпертрофії і дилатації правого шлуночка. Отримані результати свідчили про

розвиток пострезекційної артеріальної легеневої гіпертензії та легеневого серця.

Результати дослідження концентрації нітрит-аніона в шлуночках серця піддослідних тварин наведено в таблиці 1. Усесторонньо проаналізувавши представлені дані, встановили, що концентрація нітрит-аніона в лівому та правому шлуночках тварин контрольної групи була майже однаковою. У шлуночках легеневого серця досліджувані показники суттєво змінювалися. Так, у лівому шлуночку компенсованого легеневого серця концентрація нітрит-аніона статистично достовірно ( $p<0,05$ ) зменшилась на 7,46 % порівняно з контрольним показником, а в правому – на 21 % ( $p<0,001$ ). При декомпенсації легеневого серця концентрація нітрит-аніона в шлуночках серця знижувалася більшою мірою порівняно з наведеними попередніми даними. За цих експериментальних умов досліджуваній показник у лівому шлуночку з високим ступенем достовірності ( $p<0,001$ ) зменшився з ( $6,70\pm 0,15$ ) до ( $5,50\pm 0,12$ ) мкмоль/г, тобто на 17,9 %, а в правому – на 36,8 %. Проаналізовані та наведені дані свідчать про те, що функціонування NO-ергічної системи у шлуночках легеневого серця суттєво порушене, що підтверджувалося нерівномірною, диспропорційною зміною концентрації нітрит-аніона в досліджуваних камерах серця, яка найбільшою мірою знизилася у правому шлуночку декомпенсованого легеневого серця.

Отримані в результаті проведеного дослідження гістостереометричні показники шлуночків серця піддослідних тварин наведено в таблиці 2. Усесторонньо проаналізувавши представлені показники, встановили, що вони істотно змінювалися у 1-й та 2-й групах спостережень. Так, відносний об'єм сполучнотканинних структур у лівому шлуночку компенсованого легеневого серця статистично достовірно ( $p<0,001$ )

Таблиця 1 – Концентрація нітрит-аніона в шлуночках серця піддослідних тварин, мкмоль/г ( $M\pm m$ )

Частина серця	Група спостереження		
	1-ша	2-га	3-тя
ЛШ	$6,70\pm 0,15$	$6,20\pm 0,12^*$	$5,50\pm 0,12^{***}$
ПШ	$6,65\pm 0,12$	$5,25\pm 0,09^{***}$	$4,20\pm 0,09^{***}$

Примітка. \* –  $p<0,05$ ; \*\*\* –  $p<0,001$  порівняно з 1-ю групою спостережень.

Таблиця 2 – Гістостереометрична характеристика шлуночків серця піддослідних тварин ( $M\pm m$ )

Показник	Група спостереження		
	1-ша	2-га	3-тя
ВОСЛШ, %	$9,70\pm 0,18$	$13,52\pm 0,15^{***}$	$15,72\pm 0,15^{***}$
ВОУКМЛШ, %	$2,92\pm 0,06$	$16,10\pm 0,21^{***}$	$35,10\pm 0,51^{***}$
ВОУЕЛШ, %	$2,10\pm 0,03$	$21,50\pm 0,30^{***}$	$35,20\pm 0,45^{***}$
ВОСПШ, %	$9,68\pm 0,15$	$15,54\pm 0,18^{***}$	$24,76\pm 0,21^{***}$
ВОУКМПШ, %	$2,72\pm 0,04$	$38,30\pm 0,51^{***}$	$62,56\pm 0,72^{***}$
ВОУЕПШ, %	$2,25\pm 0,02$	$32,80\pm 0,51^{***}$	$49,50\pm 1,20^{***}$

Примітка. \*\*\* –  $p<0,001$  порівняно з 1-ю групою спостережень.

зріс у 1,4 раза порівняно з контрольним показником, а при його декомпенсації – в 1,62 раза. Збільшувалися при пострезекційній артеріальній легеневої гіпертензії відносні об'єми ушкоджених кардіоміоцитів та ендотеліоцитів. При компенсованому легеневого серця в лівому шлуночку відносний об'єм ушкоджених кардіоміоцитів з високим ступенем достовірності ( $p < 0,001$ ) зріс у 5,5 раза, а при його недостатності – у 12,2 раза. Відносний об'єм ушкоджених ендотеліоцитів за даних експериментальних умов збільшився, відповідно, у 10,2 та 16,2 раза.

У правому шлуночку при змодельованій патології досліджувані гістостереометричні параметри змінювалися більшою мірою. Так, відносний об'єм строми правого шлуночка у 2-й групі спостережень збільшився з  $(9,68 \pm 0,15)$  до  $(15,54 \pm 0,18)$  %. Наведені цифрові величини статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) відрізнялися між собою, і останній морфометричний параметр перевищував попередній на 60,5 %, а в 3-й групі тварин (декомпенсоване легеневе серце) – у 2,55 раза. Відносний об'єм ушкоджених кардіоміоцитів у правому шлуночку компенсованого легеневого серця з високою достовірною різницею ( $p < 0,001$ ) зріс у 14 разів, а при недостатності легеневого серця – у 23 рази. Відносний об'єм ушкоджених ендотеліоцитів за досліджуваних експериментальних умов збільшився, відповідно, у 14,6 та 22 рази. Отримані дані вказують на виражену морфологічну перебудову, дезорганізацію стромально-кардіоміоцитарних комплексів та порушення тканинного структурного гомеостазу в досліджуваних камерах легеневого серця, що може призвести до дисфункції органа [7, 11].

Після проведення кореляційного аналізу було виявлено значні негативні взаємозв'язки між відносним об'ємом строми та концентрацією нітрит-аніона у шлуночках легеневого серця. Коефіцієнт парної кореляції при цьому коливався в межах ( $r = -0,54 \div -0,62$ ). Сильні кореляційні зв'язки існували між відносними об'ємами ушкоджених кардіоміоцитів і ендотеліоцитів та рівнями нітрит-аніона у шлуночках серця. Варто вказати, що високими досліджувані взаємозв'язки виявилися у правому шлуночку декомпенсованого легеневого серця. При цьому найбільш вираженими вони були між концентрацією нітрит-аніона та відносним об'ємом ушкоджених ендотеліоцитів. Так, при компенсованому легеневого серця у правому шлуночку досліджуваний коефіцієнт кореляції дорівнював ( $r = -0,75 \pm 0,03$ ), а при недостатності легеневого серця – ( $r = -0,82 \pm 0,04$ ).

Під час світлооптичного дослідження мікропрепаратів у частинах серця при змодельованій

патології виявлено виражені судинні розлади, дистрофічні, некробіотичні, інфільтративні та склеротичні процеси. Патогістологічні зміни домінували в правому шлуночку та при декомпенсації легеневого серця. Варто зазначити, що вони корелювали зі ступенями змін гістостереометричних параметрів.

Проведені дослідження та отримані дані свідчать про те, що у шлуночках легеневого серця пригнічується функціонування NO-ергічної системи, що підтверджується нерівномірним, диспропорційним зниженням в їх тканинах концентрації нітрит-аніона. Найвищі кореляційні зв'язки між вмістом нітрит-аніона та відносним об'ємом ушкоджених ендотеліоцитів вказують на те, що фізіологічне функціонування NO-ергічної системи залежить від кількості ендотеліоцитів, які повноцінно функціонують. Відомо, що ендотелій – складний багатофункціональний орган, який забезпечує ряд важливих біологічних функцій організму (транспортну, гемостатичну, вазомоторну, рецепторну, судиноутворювальну, бар'єрну та ін.). Ендотеліоцити продукують оксид азоту, ендотеліні, простагландини, простациклін, брадикінін, ангіотензин-II. Однією з найбільш важливих функцій ендотелію є синтез оксиду азоту, який регулює тонус судин (відповідає за релаксацію), їх ремоделювання. Порушення структури ендотеліоцитів призводить до їх дисфункції, блокади NO-синтази та синтезу NO, що супроводжується спазмом судин, гіпоксією, дистрофією, некробіозом тканин, клітин, інфільтрацією та склерозуванням [4]. Отже, ушкодження ендотелію в судинах спричиняє порушення функціонування NO-ергічної системи, яка відіграє одну з важливих ролей у патогенезі легеневого серця.

**ВИСНОВКИ.** Легенева пострезекційна артеріальна гіпертензія призводить до розвитку легеневого серця та вираженої структурної перебудови шлуночків, яка характеризується значним зростанням строми, ушкоджених кардіоміоцитів та ендотеліоцитів. Ушкодження останніх супроводжується їх дисфункцією, порушенням функціонування системи оксиду азоту. Більш виражені структурні зміни та дисбаланс NO-ергічної системи домінують у правому шлуночку декомпенсованого легеневого серця.

**Перспективи подальших досліджень.** Особливості функціонування системи оксиду азоту та її взаємозв'язків зі структурними змінами камер серця при пострезекційній легеневої гіпертензії потребують подальшого дослідження з метою їх урахування при діагностиці, корекції і профілактиці досліджуваної патології.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 268 с.
2. Амосова К. М. Клінічний перебіг та стан міокарда з хронічним легневим серцем унаслідок хронічної обструктивної патології легень залежно від наявності легеневої гіпертензії / К. М. Амосова, Л. Ф. Конопльова, І. Д. Мазур // Серце і судини. – 2009. – № 2. – С. 48–52.
3. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excell / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 410 с.
4. Макаров М. А. Роль дисфункции эндотелия и ригидности артерий в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / М. А. Макаров, С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Терап. арх. – 2012. – № 3. – С. 74–80.
5. Норейко С. Б. Бронхообструктивный синдром у больных деструктивным туберкулезом легких // Вестн. гигиены и эпидемиологии. – 2004. – 8, № 1. – С. 130–135.
6. Норейко Б. В. Хроническое легочное сердце / Б. В. Норейко, С. Б. Норейко // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 9 (364). – С. 14–17.
7. Садовников В. А. Моделирование состояния дезинтеграции сердца предельными нагрузками / В. А. Садовников, А. Н. Баранов // Морфология. – 1998. – 113, № 3. – С. 104–106.
8. Сорочинников А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника / А. Г. Сорочинников, А. Е. Доросевич. – М. : Медицина, 1997. – 448 с.
9. Татарчук Л. В. Морфометричний аналіз ремодельованих камер серця після пульмонектомії / Л. В. Татарчук // Здобутки клініч. і експерим. медицини. – 2011. – № 2 (15). – С. 123–126.
10. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань / О. О. Мойбенко, В. Ф. Сагач, М. М. Ткаченко [та ін.] // Фізіол. журн. – 2004. – 50, № 1. – С. 11–30.
11. Barnes P. Y. Chronic obstructive pulmonary disease molecular and cellular mechanisms / P. Y. Barnes, D. Shapiro, R. A. Pamwels // Eur. Respirat. J. – 2003. – 22. – P. 672–678.
12. Cowie M. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study / M. Cowie, D. Wood, A. Coats // Heart. – 2000. – 83. – P. 505–510.
13. Hevel I. M. Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase / I. M. Hevel // J. Biol. Chem. – 1991. – 266, № 34. – P. 2789–2791.
14. Simonnean G. Clinical classification of pulmonary hypertension / J. Simonnean, N. Galie, L. Rubin // Y. Am. Cell. Cardiol. – 2004. – № 12. – P. 55–125.

О. Б. Слабый, М. С. Гнатюк

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

### ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ СИСТЕМОЙ ОКСИДА АЗОТА И СТРУКТУРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА

#### Резюме

В экспериментальных условиях комплексом морфологических и биохимических методов исследованы особенности структурных изменений и функционирование системы оксида азота в желудочках легочного сердца. Установлено, что более выраженные морфологические изменения и дисбаланс NO-эргической системы доминировали в правом желудочке декомпенсированного легочного сердца.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: легочное сердце, оксид азота.

О. В. Slabyi, M. S. Hnatiuk

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

### CORRELATIONS BETWEEN NO-SYSTEM AND STRUCTURAL CHANGES OF PULMONARY HEART

#### Summary

In experimental condition complex morphological and biochemical methods peculiarities structural changes and function NO-system in ventricles of pulmonary heart were studied. It was established that most morphological changes and disarrangement NO-system prevail in right ventricle of decompensatory pulmonary heart.

KEY WORDS: pulmonary heart, nitric oxide.

Отримано 20.10.15

Адреса для листування: О. Б. Слабый, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.