

Реферат

ПЕРЕСТРОЙКА ПОВЕРХНОСНОЙ ВЕНОЗНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
Кохан Р.С.

Ключевые слова: варикозная болезнь, морфология, морфометрия, ультраструктура вен.

Проведенные гистологические, субмикроскопические и морфометрические исследования структуры большой подкожной вены на разных уровнях в 98 больных в возрасте от 21 до 65 лет. Микроскопические и ультраструктурные исследования стенки варикозно расширенных вен показали, что ее изменения состоят из многочисленных процессов перестройки, включая все ее слои. Благодаря морфометрическим и гистологическим исследованиям установлено, что эти патологические изменения зависят от возраста пациента и места локализации варикозной трансформации поверхностной вены. Особенности ультраструктурных изменений в венозной стенке большой подкожной вены при варикозной болезни имеют определяющее значение при выборе таких малоинвазивных методов оперативно-го лечения как склеротерапия и эндоваскулярная лазерная коагуляция вен.

Summary

STRUCTURAL CHANGES IN SUPERFICIAL VENOUS SYSTEM IN LOWER LIMB VARICOSE VEINS

Kokhan R.S.

Keywords: varicose veins, morphology, morphometry, vein ultrastructure.

Histological, submicroscopic and morphometric studies of the structure of the great saphenous vein at different levels were carried out in 98 patients aged 21 to 65 years. Microscopic and ultrastructural studies of varicose vein wall have shown its changes consist of numerous processes of remodelling, which involves all its layers. Morphometric and histological studies have revealed that these pathological changes depend on the age of patients and the localization of varicose transformation of the superficial vein. Features referring ultrastructural changes in the venous wall are of great importance being a criterion for choosing such minimal invasion surgical treatment as sclerotherapy and laser endovascular photocoagulation.

УДК: 612.12-008.331.1-047.58

Кузьо Н.В., Тищенко С.В., Самойленко Н.Ю., Нифонтова В.В.

АНАЛИЗ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МЕЛКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Запорожский государственный медицинский университет

Актуальность темы: Артериальная гипертензия (АГ) неоднородна в этиологии и патогенезе, сопровождается необратимыми изменениями в органах-мишенях. Возникает необходимость выделить наиболее адекватные экспериментальные модели для ее изучения, разработки методов диагностики, профилактики и лечения. Целью было проанализировать известные экспериментальные модели артериальной гипертензии, выделить наиболее тождественные патологии человека. *Материалы и методы.* Были выбраны две модели – спонтанно-гипертензивные крысы линии SHR и модель, индуцируемая кортикостероидами с солевой нагрузкой, распределены на три группы: контроль, спонтанная и солевая гипертензия. Животных взвешивали, измеряли артериальное давление, проводили анализ вариабельности сердечного ритма (BCP), сердце извлекали из грудной клетки, взвешивали и определяли удельную плотность, удельный вес, уровень глюкозы крови, полученные данные обрабатывали параметрической *t* статистикой Стьюдента. *Результаты.* Получены данные: повышение систолического давления на 28 % у SHR и 36 % у Vistar с преднизолоном, вес животных был на 25 % и 45 % выше контроля, повышение удельной массы и плотности сердца у SHR на 23% и на 14% соответственно. При расчете удельного веса органа по отношению к массе у SHR коэффициент не изменялся, у крыс с введением преднизолона, уменьшился на треть. У SHR отмечено преобладание симпатического компонента, у Vistar с преднизолоном - парасимпатического отдела ВНС. *Выводы.* модель АГ у крыс линии SHR тождественна эссенциальной гипертензии человека; модель с введением преднизолона и солевой нагрузкой необходимо использовать для изучения симптоматической гипертензии человека, вызванной эндокринными нарушениями с комплексом метаболических расстройств.

Ключевые слова: экспериментальное моделирование, артериальная гипертензия, крысы, вариабельность сердечного ритма.

Артериальная гипертензия (АГ) – одна из важнейших медико-социальных проблем современного мира. Интерес к данному заболеванию обусловлен его широкой распространённостью, частыми и тяжелыми осложнениями, высокой летальностью. АГ является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболева-

ний, таких как инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность, которые занимают первые позиции по заболеваемости, причине смертности и инвалидизации трудоспособного населения [1].

По этио-патогенетическим механизмам развития это заболевание неоднородно [2]; с воз-

растом болезнь прогрессирует и достигает пика к 50-60 годам, однако у всех больных с артериальной гипертензией независимо от причин и механизмов ее возникновения отмечается в различной степени выраженности нарушения углеводного и жирового обменов [3], степень выраженности заболевания имеет прямую зависимость от уровня гликемии, холестерина, триглицеридов и состояния водно-солевого обмена [4].

Артериальное давление может заметно меняться, его вариабельность во многом определяется тонусом симпатической нервной системы (СНС) и парасимпатической нервной системы [5].

Со временем у людей с артериальной гипертензией возникает поражение органов мишеней, а именно кровеносных сосудов, сетчатки глаза, почек, сердца, головного мозга [1]. С повышением артериального давления сердце испытывает повышенную нагрузку, что требует большего притока кислорода и питательных веществ [6]. При воздействии высокого артериального давления на сосуды возникает баротравма интимы и эндотелиальная дисфункция, развивается атеросклероз и гиалиноз сосудов, и, как следствие, уменьшается их просвет с последующей ишемией органа [6].

Учитывая тот важный факт, что артериальная гипертензия в своей этиологии и механизмах патогенеза неоднородна, имеет определенные особенности развития и течения процесса, сопровождается необратимыми изменениями в органах-мишенях [2], возникает необходимость выделить наиболее адекватные экспериментальные модели данной патологии для всестороннего ее изучения, разработки методов ранней диагностики, профилактики и лечения.

Адекватная экспериментальная модель АГ - это модель, при которой у лабораторных животных формируется стойкое повышение артериального давления, развиваются специфические поражения органов мишеней, тождественные изменениям у людей, страдающих артериальной гипертензией. При этом должна сохраняться высокая выживаемость животных.

По данным литературы, основными признанными моделями артериальной гипертензии являются:

– генетическая, которая в определенной степени соответствует эссенциальной гипертензии человека [7];

– эндокринная, которая соответствует клинической картине пациентов с синдромом Кушинга и первичным гиперальдостеронизмом [7];

– ренопаренхиматозная, которая тождественна таким заболеваниям как стеноз почечной артерии и хроническая почечная недостаточность [7];

– психогенная, которая клинически соответствует пациентам, которые повседневно сталкиваются со стрессовыми ситуациями [7].

Цель работы

Проанализировать известные экспериментальные модели артериальной гипертензии, выделить наиболее тождественные патологии человека.

Материалы и методы

Среди существующего достаточно большого количества экспериментальных моделей артериальной гипертензии мы остановились на двух моделях – это спонтанно-гипертензивные крысы линии SHR, которую сегодня рассматривают как наиболее тождественную эссенциальной гипертензии человека; и индуцируемую кортикостероидами в сочетании с длительной солевой нагрузкой, также имеющую много сходных патогенетических механизмов развивающейся патологии у людей вследствие гиперкортизолемии, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, длительным употреблением соли в высоких концентрациях [7].

Эксперимент проведен согласно «Положению об использовании животных в биомедицинских исследованиях», которые согласованы с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, которые используются для исследовательских и других научных целей». Крысы линии SHR были предоставлены научно-исследовательской лабораторией кафедры фармакологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (зав. член.-корр. НАН и НАМН Украины, профессор Чекман И.С.). Протокол исследование согласовано с локальным этическим комитетом.

Экспериментальные животные возрастом 12-14 месяцев были распределены на три группы. В первую группу вошли нормотензивные крысы-самцы линии Wistar (n=10), которые служили контролем. Вторую группу составили крысы-самцы линии SHR (n=10) со спонтанной гипертензией. Третью экспериментальная группа была представлена самцами крыс линии Vistar (n=10) которым для моделирования артериальной гипертензии на протяжении 30 дней внутривенно вводили преднизолон в дозе 6 мг/кг с одновременным принудительным выпаиванием 5 мл солевого раствора (NaCl 2,3 % и KCl 7,7%).

Всех животных в начале проведения эксперимента и перед выведением из него взвешивали, трижды измеряли систолическое артериальное давление методом плетизмографии с помощью устройства Transonic Animal Research Flowmeter T-106 Series («Transonic Systems Inc.», США), проводили анализ вариабельности сердечного ритма (BCP) с помощью диагностической системы ЭКГ «CardioLab» (г.Харьков, Украина). Исследовался частотный анализ, который позволил определить максимальную общую мощность спектра (S2/Hz), спектральные мощности высокочастотного (High Frequency, HF), низкочастотного (Low Frequency, LF) и ультра-

низкочастотного (Very Low Frequency, VLF) компонентом (диапазон частот 0,15-0,35 Hz, 0,05-0,15 Hz и 0,004-0,05 Hz, соответственно), а также соотношение (индекс) LF/HF. При этом, по мнению абсолютного большинства исследователей, HF характеризует тонус парасимпатического, а LF, индекс LF/HF и VLF – симпатического отдела вегетативной нервной системы [8].

Из эксперимента животных выводили путем декапитации под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг), сердце немедленно извлекали из грудной клетки, промывали в холодном физиологическом растворе, взвешивали и определяли его удельную плотность (г/см³), рассчитывали удельный вес сердца по отношению к общей массе животного, определяли уровень глюкозы с помощью стандартных тест-полосок Test Strip II на глюкометре Glucocard (ARKRAY Inc., Япония).

Полученные экспериментальные данные обрабатывали параметрической t статистикой Стьюдента, считая достоверными отличия в сравниваемых группах при $p_{St} < 0,05$.

Результаты

В ходе проведенных нами исследований двух моделей артериальной гипертензии было установлено повышение систолического давления в обеих экспериментальных группах на 28 % ($p < 0,05$) у SHR и 36 % ($p < 0,05$) у Vistar с преднизолоном (табл. 1). Вес животных также на 25 % ($p < 0,05$) и 45 % ($p < 0,05$) был выше значений контроля. Уровень гликемии у экспериментальных животных обеих групп хотя и находился в эугликемическом диапазоне, но был выше значений сравниваемой группы на 27 % ($p < 0,05$) и 59 % ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

Таблица 1
Вес животных, показатели углеводного и жирового обмена, концентрации гормонов у крыс в экспериментальных сериях (M±m)

Эксп. группа,	Вес, г	Р сист. мм рт.ст.	Конц. глюкозы, мм/л	Масса сердца, г, уд. вес %	Уд. плотность сердца, г/см ³
Интактные Vistar, n=10	191,7±5,56	117,1±1,8	3,95±0,2	0,82±0,01 4,28±0,05	0,904±0,02
SHR, n=10	239,3±4,89 ¹	149,6±2,53 ¹	5,01±0,23 ¹	1,008±0,02 ¹ 4,21±0,08	1,032±0,03 ¹
Vistar с введ. преднизолона+ солевл. нагрузка, n=10	278,4±4,6 ^{1,2}	159,2±2,84 ^{1,2}	6,27±0,32 ^{1,2}	0,857±0,02 ² 3,08±0,071	0,95±0,02 ²

Примечания: 1. (¹) – достоверные отличия параметров ($p_{St} < 0,05$) по отношению к контрольной группе.

2. (²) – достоверные отличия параметров ($p_{St} < 0,05$) в экспериментальных группах с гипертензией.

Изучение весовых показателей сердца в экспериментальных группах позволило нам выявить интересные закономерности. Так у крыс линии SHR наблюдалось превышением массы сердца и удельной плотности органа по сравнению с контролем на 23 % ($p_{St} < 0,05$) и 14 % ($p_{St} < 0,05$), соответственно, тогда как у животных с введением преднизолона достоверных отличий нами отмечено не было. Однако при расчете удельного веса органа по отношению к массе животного оказалось, что у крыс линии SHR этот коэффициент не изменялся, тогда как у крыс с введением преднизолона, наоборот, уменьшался на треть, по-видимому, вследствие несостоятельности миокарда, возможного развития дистрофии с миокардиальной дисфункцией (см. табл.1).

Установленные изменения изучаемых параметров в экспериментальных группах развивались одновременно с существенным нарушением состояния вегетативного баланса. Так у крыс линии SHR было отмечено преобладание симпатического компонента на фоне сохраненной активности парасимпатического отдела (рис. 1).

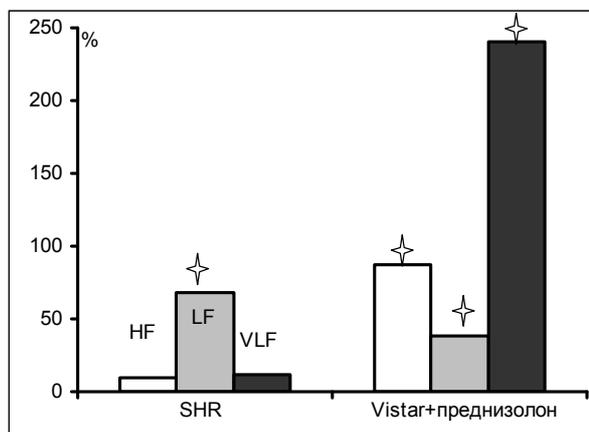


Рисунок 1. Показатели частотного анализа ВСР у крыс в экспериментальных сериях, %.

Об этом свидетельствовало повышение у крыс SHR практически в полтора раза индекса LF/HF, отражающего преобладание симпатического компонента над парасимпатическим, спектральная мощность которого достоверно не отличалась от значений контроля (см. рис. 1). Мощность ультранизкочастотного компонента VLF достоверно не отличалась от значений интактной группы, однако наблюдалась некоторая

тенденция к его увеличению.

У крыс второй экспериментальной группы, которая была сформирована из самцов линии Vistar с введением преднизолона и солевой нагрузкой, при анализе ВСП наблюдалось достоверное увеличение спектральной мощности всех трех компонентов, при этом индекс LF/HF снижался, что следует рассматривать как преобладание роли парасимпатического отдела ВНС. Следует также заметить, что спектральная мощность ультранизкочастотного компонента возрастала более чем в 2 раза (см. рис. 1).

Полученные изменения у крыс линии SHR, как весовых показателей, так и ВСП, согласуются с результатами других исследователей, в которых также была установлена высокая симпатическая активность [7]. В работах Колесника М.Ю. [9] которые посвящены изучению механизмов патологического ремоделирования миокарда у крыс этой линии были установлены патогенетические особенности ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, формирования фиброза и гипертрофии миокарда, что служит еще одним подтверждением установленного нами факта возможной гипертрофии сердечной мышцы по повышению массы и плотности органа.

Выявленные нами изменения у крыс второй экспериментальной группы, формирующиеся на фоне повышенного уровня кортикостеронов, свидетельствуют о существенном нарушении вегетативного баланса с высокой активностью его обоих компонентов. Значительно повышенный уровень ультранизкочастотного компонента VLF, который, как считают, ассоциирован с функцией ренин-ангиотензин-альдостероной системы почек, секрецией нейропептидов и с метаболическими процессами в тканях [8], может служить весомым аргументом в пользу этой экспериментальной модели, которая, как было установлено, несет в себе не только основные патогенетические механизмы формирования артериальной гипертензии, но и комплекс метаболических, эндокринных и вегетативных расстройств [7].

Таким образом, в ходе проведенного исследования мы подтвердили адекватность обеих экспериментальных моделей АГ. Анализ полученных данных позволил нам установить, что в патогенезе формирования АГ у крыс линии SHR лежат не только функциональные изменения со стороны ВНС с преобладанием ее симпатического компонента, но и морфологические, прежде всего связанные с гипертрофией и ремоделированием миокарда. Модель АГ у крыс линии Vistar путем многократного введения преднизолона и солевой нагрузкой характеризуется из-

менением вегетативного баланса отличным от его состояния у крыс линии SHR, отмечается высокая активность обоих компонентов, как симпатического, так и парасимпатического, со смещением баланса в сторону последнего. Существенную роль в формировании АГ у животных с данной моделью вносит повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероной системы, о чем свидетельствует высокая мощность ультранизкочастотного компонента VLF.

Выводы

1. Согласно полученным данным модель АГ у крыс линии SHR тождественна по основным патогенетическим механизмам эссенциальной гипертензии человека.

2. Экспериментальную модель с введением преднизолона и солевой нагрузкой необходимо использовать для изучения симптоматической гипертензии человека, ведущим патогенетическим звеном в которой являются эндокринные нарушения с комплексом метаболических расстройств.

Перспективы дальнейших исследований

Установленные у крыс обеих экспериментальных групп изменения уровня глюкозы, состояния миокарда свидетельствуют не только о формировании метаболических нарушений, но и позволяют предположить изменения в гормональном статусе с изменениями в инсулярном аппарате поджелудочной железы. Дальнейшие наши исследования будут посвящены изучению этих вопросов.

Литература

1. Bolnvar J.J. Essential hypertension: an approach to its etiology and neurogenic pathophysiology / *Int. J. Hypertens.* Bolnvar J.J. – Vol. 2013. – 2013. – 11 p.
2. Marshall I.J. Lay perspectives on hypertension and drug adherence: systematic review of qualitative research / I.J. Marshall, C.D. Wolfe, C. McKevitt. // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2012. – Vol. 345, iss. 7867 – P. 345-359.
3. Kotchen T.A. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management / T.A. Kotchen // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23, № 11. – P. 1170-1178.
4. G.A. MacGregor. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes / G.A. MacGregor // *J. Hum. Hypertens.* – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 363-384.
5. Richard Johnson J. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights / J. Richard Johnson, I. Dan Feig and others // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26, № 3. – P. 381-391.
6. Butler M.G. Genetics of hypertension. Current status / M.G. Butler // *J. Med. Liban.* – 2010. – Vol. 58, № 3. – P. 175-178.
7. Bader M. Rat models of cardiovascular diseases / M. Bader // *Methods Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 597. – P. 403-414.
8. Skotte J.H. Heart rate variability analysis using robust period detection / J.H. Skotte, J. Kristiansen // *Biomed. Eng. Online.* – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 138
9. Колесник М.Ю. Роль кардиотрофина-1 и аннексина V в ремоделировании миокарда спонтанно-гипертензивных крыс с экспериментальным сахарным диабетом / М.Ю. Колесник // *Морфология.* – 2013. – Т. 7, № 3. – С. 60-64.

Реферат

АНАЛІЗ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИХ МОДЕЛЕЙ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ДРІБНИХ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН

Кузьо Н.В., Тищенко С.В., Самойленко Н.Ю., Ніфонтова В.В.

Ключові слова: експериментальне моделювання, артеріальна гіпертензія, щури, варіабельність серцевого ритму

Актуальність теми: Артеріальна гіпертензія (АГ) неоднорідна в етіології та патогенезі, супроводжується незворотними змінами в органах-мішенях. Виникає необхідність виділити найбільш адекватні експериментальні моделі для її вивчення, розробки методів діагностики, профілактики та лікування. Метою біло проаналізувати відомі експериментальні моделі артеріальної гіпертензії, виділити найбільш тотожні патології людини. Матеріали і методи Були вибрані дві моделі – спонтанно-гіпертензивні щури лінії SHR та моделі, що індукується кортикостероїдами з сольовим навантаженням. Тварини були розподілені на три групи: контроль, спонтанна та сольова гіпертензія. Тварин зважували, виміряли артеріальний тиск, проводили аналіз варіабельності серцевого ритму; серце виймали з грудної клітки, зважували, визначали питому щільність та вагу, рівень глюкози крові; отримані дані обробляли за допомогою параметричної t статистики Стьюдента. Результати. Отримані такі дані: підвищення систолічного тиску на 28 % у SHR и 36 % у Vistar з преднізолоном, вага тварин була на 25 % и 45 % вище контролю, підвищення питомої ваги та щільності серця у SHR на 23% у и на 14% відповідно. При розрахунку питомої ваги органу по відношенню до маси у SHR коефіцієнт не змінювався, у щурів з преднізолоном – зменшувався на третину. У SHR було відмічено переважання симпатичного компоненту, а у Vistar з преднізолоном – парасимпатичного компоненту ВНС. Висновки: модель АГ у щурів лінії SHR тотожна есенційній гіпертензії людини; модель з введенням преднізолону та сольовим навантаженням необхідно використовувати для вивчення симптоматичної АГ людини, що спричинена ендокринними порушеннями з комплексом метаболічних зрушень.

Summary

ANALYSIS OF PATHOPHYSIOLOGICAL MODELS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN SMALL LABORATORY ANIMALS

Kuzio N.V., Tishchenko S.V., Samojlenko N.Yu., Nifontova V.V.

Key words: experimental modelling, arterial hypertension, rats, heart rate variability

Introduction: Arterial hypertension (AH) is heterogeneous in its etiology and pathogenesis, and is accompanied by irreversible changes in the target organs. There is a dire necessity to identify the most appropriate experimental models for its studying, developing methods of diagnosis and management, and for preventing its occurrence. The aim was to study the available experimental models of AH, to identify the most identical to the human pathology. Materials and methods. Two models were chosen: the 1st model involved spontaneously hypertensive rats of SHR line and the 2nd model was induced with corticosteroids and salt load, the last one was divided into three groups: control, spontaneous hypertension test and salt test groups. We weighed animals, measured their blood pressure, assessed heart rate variability (HRV). Then, the heart was removed from the thorax, weighed and measured specific gravity, specific weight, blood glucose level, the findings obtained was processed according to parametric Student t statistics. Results. Data obtained showed an increase in systolic blood pressure by 28% in SHR rats, and by 36% in Wistar rats which were given prednisolone, the weight of animals was by 25% and by 45% above the values in the control group. The increase the specific gravity and density of the heart in SHR rats exceeded by 23% and 14% respectively. When calculating the ration between the specific weight of the organ and body mass the coefficient was not changed in SHR rats, while the administration of prednisolone resulted in its 3-fold reduction. SHR rats were noticed to show the predominance of the sympathetic component, while Wistar rats against the background of prednisolone demonstrated parasympathetic division of the HNS. Conclusions. AH modelled in SHR rats is identical to human essential hypertension; the model with the prednisolone introduction and salt load should be used for studying human symptomatic hypertension caused by endocrine disorders with complex metabolic disorders.