

РАЗВИТИЕ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В УСЛОВИЯХ «МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА»

А.В.ПАСЕЧНИК, М.А.ГУРТУЕВА, Г.А.ДРОЗДОВА, Н.ФАТХИ, К.МАЙАЛА

Кафедра патологической физиологии, Российский университет дружбы народов
Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая. Медицинский факультет

Дан анализ эффектов ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на морфофункциональные параметры левого желудочка при гипертензии, развивающейся в условиях метаболических нарушений. Показано, что морфологические различия в ультраструктуре митохондрий отражают функциональные состояния органелл, обусловленные различным уровнем энергетического метаболизма и метаболическим «фоном», а также эффектами ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (АПФ).

В последние годы большой научный и практический интерес вызывают вопросы патогенетического значения нарушений углеводного, липидного и других видов метаболизма и обсуждение их роли в патогенезе гипертонической болезни. В современной медицинской литературе указанные нарушения метаболизма принято рассматривать в рамках синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома. Окончательное определение метаболического синдрома было представлено в Бантинговской лекции J. Reaven [3]. В ней автор подчеркнул, что отдельные параметры нарушенного гомеостаза связаны единым происхождением, в котором ключевую роль играет первичная тканевая инсулинорезистентность с последующей гиперинсулиемией, дислипотеинемией, артериальной гипертензией.

В настоящее время недостаточно исследованы вопросы влияния этих новых для организма метаболических условий на развитие гипертрофии сердечной мышцы. В связи с этим представляло интерес изучить в эксперименте функциональные и морфологические особенности «гипертонического сердца», развивающегося в условиях нарушений липидного и углеводного обменов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты были поставлены на 50 кроликах породы «шиншилла» массой 2,5-3 кг. Для создания артериальной гипертензии использовалась модификация модели Goldblatt и Page, заключающаяся в сужении диаметра брюшной аорты на 1/3 оперативным путем тотчас над отхождением почечных артерий. Гиперкинетическая модель гипертензии воспроизводилась при введении 1 мг/кг изопроterenолола внутривенно пятикратно в течение пяти дней. Метаболические нарушения моделировались введением глюкокортикостероидов (преднизолон) 3 мг/кг 1 раз в неделю на протяжении всего периода исследований. Эналаприл в дозе 0,5 мг/кг применяли в течение одной недели перед определением исследуемых параметров.

Все подопытные животные были исследованы следующим образом: электроманометрически определялось артериальное давление в сонной артерии; производилось определение величины пикового систолического давления в полости левого желудочка в условиях максимального внутрижелудочкового давления – при пятисекундной окклюзии восходящей аорты, что позволило определять сократительную силу сердца в условиях изометрии: производился расчет коэффициента потенциальной работоспособности сердечной мышцы левого желудочка. По общепринятой методике производился расчет длительности фаз сердечного цикла.

Для электронно-микроскопического исследования сердца животных перфузировались 2,5% раствором глутарового диальдегида. Срезы для электронной микроскопии готовили на ультратоме «Ultracut-Reheri Jung» и исследовались в электронном микроскопе «Tesla BS-540».

Числовые данные подвергались статистической обработке по Стьуденту. За достоверную принималась разность средних при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гемодинамические стрессорные условия детерминируют сложную систему взаимоотношений, реализующуюся на ультраструктурном уровне: выраженные качественные и количественные изменения интрацитоплазматических компонентов, особенно энергообразующих структур, в эндотелиальных и гладкомышечных клетках. По мере развития процесса (6 недель) изменения в митохондриях гладкомышечных клеток нарастали; базальная мембрана разрыхлялась и вакуолизировалась; отмечалось накопление лизосом; активность АТФ-азы и щелочной фосфатазы резко снижалась. Как показало сравнение коэффициентов вариации количественных показателей содержания органелл, наименее стабильным оказалось представительство митохондрий и саркоплазматического ретикулама. Регрессионный анализ позволил выявить обратную взаимосвязь между удельными объемами митохондрий и саркоплазматического ретикулама (коэффициент корреляции $r = -0,5$; $p < 0,002$). Особенностью влияния ингибитора АПФ на характер ультраструктурных изменений явилось некоторое замедление процессов альтерации на стадиях становления и стабилизации гипертензии (2 и 6 недель). В патогенезе нарушений при гипертрофии левого желудочка существенную роль играют ряд последовательно возникающих, взаимообусловленных механизмов, включающих гипоксию, активацию лейкоцитов, гемостаз, стимуляцию перекисных процессов. Стереометрические исследования показали, что ультраструктурные изменения микардальной ткани характеризуются преимущественными нарушениями в системе митохондриального компартмента.

Различный характер изменений в энергообразующих структурах системы миокарда (контроль и лечение) может быть связан с особенностями энергетического обмена клеток. Как показывают наши данные цАМФ-независимое увеличение инотропности миокарда происходит более энергосберегающим образом, чем при использовании изопроterenола (гиперкинетическая модель гипертензии; по данным анализа макроэргических фосфатов). Всё это демонстрирует критическое звено в генезе микроциркуляторных нарушений на уровне энергообразующих структур и гладкомышечных клеток.

Введение эналаприла приводит к снижению как систолического, так и диастолического артериального давления, средние величины которого характеризуются высокими цифрами в период стабильной гипертензии (4 недели). Что касается гемодинамических влияний эналаприла при артериальной гипертензии на фоне метаболических нарушений, то характерно уменьшение выраженности гипотензивной реакции артериального давления. Параметры сократительной активности нормализуются не в полной мере. Сопротивление сосудов снижено благодаря уменьшению констрикторных ангиотензиновых и симпатических влияний, кровоток в ткани увеличен и это, возможно, вызывает ауторегуляторный ответ, который в конечном счете реализуется в структурных изменениях [1, 2].

В кардиомиоцитах при артериальной гипертензии, развивающейся на фоне метаболических нарушений, наблюдаются два типа изменений ультраструктуры митохондрий: обратимые, переходные, соответствующие определенным энергетическим состояниям, и необратимые. Терапевтические воздействия эналаприла улучшают функциональное состояние энергетического метаболизма «гипертонического» миокарда левого желудочка. Состояние ультраструктуры митохондрий явилось важным индикатором, позволяющим оценить степень нормализации нарушенных параметров функции кардиомиоцитов при терапевтических воздействиях, что отмечается авторами и других работ [1, 2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Диденко В.А., Симонов Д.В. Особенности гипертонического сердца при артериальной гипертонии, сочетающейся с синдромом инсулинорезистентности // Клиническая медицина. 1999. №6. С. 28-33.
2. Сударикова Ю.В., Бакеева Л.Е., Цыпенкова В.Г. Деструктивные изменения митохондрий кардиомиоцитов человека при алкогольном поражении сердца // Архив патологии. 1998. №6. С. 19-23.
3. Reaven J.M. Banting Lecture // Diabetes. 1988. 37. P. 1595-1607.

LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY: EFFECT ON «METABOLIC SYNDROME».

A.V. PASECHNIK, M.A. GURTUJEVA, G.A. DROZDOVA, N. FATJI, K. MAJALA.

Department of Pathological Physiology, Russian Peoples' Friendship University.
Moscow, 117198, Miklukho-Maklaya st., 8. Medical faculty.

Hypertension and heart failure are marked by activation of both the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and the sympathetic nervous system. These forms of neurohumoral activation, in turn, have deleterious effects on the heart, kidney, and other target organs, worsening the prognosis in these disease states. Pharmacological agents that interrupt the RAAS are useful in both improving hemodynamics and preventing morbidity and mortality in such patients. In particular, treatment with ACE inhibitors has been shown to improve survival in patients with advanced heart failure and after myocardial infarction. It is hypothesized that ACE inhibitors exert beneficial effects by inhibiting both circulating and cardiac tissue ACE, thus attenuating unfavorable remodeling of the left ventricle (LV), reducing afterload, and improving the balance between thrombotic and thrombolytic factors. It remains unclear whether the dominant mechanism of action of ACE inhibitors in the setting of LV dysfunction relates to their global hemodynamic effects (which result in improved loading conditions), to reduced production of angiotensin (Ang) II with subsequent diminished Ang II type I (AT₁) receptor activation, or to alteration of other neurohormonal systems, such as the kallikrein-kinin system.