

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ
AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

TƏRANƏ SOLTAN qızı SULTANOVA

KARDİOPULMONAL REAKSIYALARIN
FORMALAŞMASI PROSESİNDƏ AĞCIYƏRLƏRİN
VƏ MİOKARDIN YENİDƏN QURULMASININ
ANATOMİK - FUNKSIONAL XÜSUSİYYƏTLƏRİ
(eksperimental tədqiqat)

3241.01 – insan anatomiyası

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın
A V T O R E F E R A T I

Bakı – 2013

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ТАРАНА СОЛТАН кызы СУЛТАНОВА

АНАТОМО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ПЕРЕСТРОЙКИ ЛЕГКИХ И МИОКАРДА
В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ
КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ
(экспериментальное исследование)

3241.01 – анатомия человека

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени доктора
философии по медицине

Баку – 2013

Ali Attestasiya Komissiyası
Daxil olma № 164.02/09
25.04.2013 il

Работа выполнена в Научно-Исследовательском Центре Азербайджанского Медицинского Университета и в департаменте клинической и экспериментальной патологии Института Морфологии им. А.Н.Натишвили (Тбилиси)

Научный руководитель:
академик РАМН, з.д.н.,
доктор медицинских наук,
профессор

В.Б.Шадлинский

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук

**М.А.Дгебуадзе
И.А.Гасанов**

Ведущая организация: Азербайджанская Государственная Академия Физической Культуры и Спорта, кафедра анатомии и биомеханики

Защита диссертации состоится «29 октября» 2013 г. в «14⁰⁰» часов на заседании диссертационного совета FD 03.013 при Азербайджанском Медицинском Университете
Адрес: AZ-1022, г. Баку, ул. А.Бакиханова, 23.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета.

Автореферат разослан «26 февраля» 2013 г.



М.К.Аллахвердиев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Координация функции сердечной мышцы и легких является главным условием обеспечения нормального вентиляционно-перфузионного взаимоотношения. Актуальность работы обусловлена увеличением частоты взаимообусловленных патологий сердца и легких. В клинической практике встречаются такие состояния, когда нарушения одной из этих систем влекут за собой изменения другой системы или компенсируются ее усиленной функцией: включаются механизмы легочной или гемодинамической компенсации [Ерохин В.В., 1987; Есипова И.К., 1982; Lomas D., Silverman E. et al., 2009].

Клинические, патофизиологические, возрастные и биохимические аспекты данной проблемы достаточно хорошо изучены [Романова Л.К., 2000; Diego J., Cifrentes L. et al., 2010; Mandigout S., Melin A. et al., 2002; Salvadori A., Fonari P. et al., 2004], тогда как структурные проявления этих взаимозависимостей недостаточно проработаны. Существует множество спорных вопросов, изучение которых требует использование комплексного методического подхода с целью анализа морфологических изменений на уровне гематопаренхимных барьеров и ультраструктуры.

Несмотря на то, что морфологический субстрат легких при гипертензии малого круга кровообращения (ГМКК) хорошо изучен и классифицирован [Есипова И.К., 1975; Цагарели З.Г., Гогнашвили Л.Е., 1982; Manolas V. et al., 2001; British Thoracic Standards, 2001; Gyimes Z. al., 2004; Hawkins M. et al., 2009], на сегодняшний день в литературе нет систематизированной информации о субмикроскопическом строении аэрогематического барьера, состоянии сурфактанта и микроциркуляции легких при так называемой «гипоксии нагрузки», вызванной физической нагрузкой разного режима. Известно, что к числу системных факторов, которые вызывают модальные изменения жизненно важных систем организма, относится и физическая активность [Абиев Г.С., 2007; Piepoli M., Scott A. et al., 2001; Шадлинский В.Б. и др., 2008; Исаев А.Б., 2008, 2009; Lomas D. et al., 2009; Wang A. et al., 2003; Utter A., 2000]. Физическая нагрузка требует быстрой перестройки процесса транспорта газов, в первую очередь – вентиляции легких. Нейрорегуляция дыхания приводит вентиляцию легких в соответствие с интенсивными метаболическими процессами организма. Факт увеличения интенсивности легочной вентиляции при физической нагрузке

установлен целым рядом авторов [Mercurio G., Panzuto M. et al., 2000; Szot W., Lang-Meynarski D. et al., 2003; Pastva A., Esttall K. et al., 2004; Hoegh S. et al., 2009].

Следует отметить данные исследований последних лет, свидетельствующие о повышении уровня циркулирующего белка сурфактанта-«В» и понижении иммунной резистентности в ответ на физические нагрузки при дисфункции желудочков, так как не только увеличивается давление в легочной артерии, но и усиливается распад и утилизация сурфактанта альвеолярными макрофагами [Биркун А.А., 1981; Crouch E., 2000; De Pascuale C. et al., 2005; Su S. et al., 2005; Salvadori A. et al., 2008].

Физическая нагрузка и методы реабилитационной тренировки широко используются в современной медицинской практике при различных заболеваниях, так как дозированная физическая нагрузка целесообразна для адаптационных и компенсаторных процессов [Louhevara V. et al., 2000; Talbot L., Morrell C. et al., 2002; Chimenti L., Morici G. et al., 2007].

Согласно данным Американской Ассоциации Грудной Хирургии (1999), адаптация к гипоксии уменьшает возможность стрессорных и ишемических нарушений миокарда, снижает интенсивность перекисного окисления липидов в биологических мембранах и увеличивает активность антиоксидантных ферментных систем в миокарде, однако, здесь же следует отметить, что в литературе нет данных о субмикроскопических изменениях легких, ультраструктуре, а также кинетике сурфактантной системы и реакции сердечной мышцы в условиях адаптации организма к альвеолярной гипоксии. Хотя, следует отметить немаловажный факт, что проведенные исследования освещают отдельные стороны межорганных взаимодействий без учета динамики биологической целесообразности компенсаторно-адаптационных сдвигов.

Цель исследования. Целью исследования явилось комплексное изучение структурной перестройки респираторного отдела легких и сердечной мышцы при физической нагрузке в эксперименте, определение морфологического эквивалента острого и хронического утомления в миокарде желудочков и аэрогематическом барьере.

В связи с этой целью поставлены следующие конкретные задачи:

1. Сравнительная оценка ультраструктурных и количественных изменений в аэрогематическом барьере и сурфактантной системе легких в условиях острой и хронической физической нагрузки.

2. Сравнительное изучение и оценка ультраструктурных, гистохимических и количественных морфологических изменений, определяющих развитие кардиопульмональных реакций, при физических нагрузках до острого утомления.

3. Сравнительная оценка кислотно-щелочного состояния и состава газов крови при различных режимах физической нагрузки.

4. Конкретизировать структурные изменения в аэрогематическом барьере, альвеолярном эпителии и сурфактанте легких, а также сосудах микроциркуляторного русла и в кардиомиоцитах желудочков, как морфологического базиса режима «тренировки» и утомления.

5. Выявление и оценка степени взаимозависимости между распространенностью патологических, адаптивных и компенсаторных процессов в аэрогематическом барьере легких и в миокарде желудочков при физической нагрузке различного режима, включая оценку биологической целесообразности компенсаторных реакций при конкретно взятом режиме нагрузки.

Научная новизна. Впервые, на основании комплексного анатомического, гистохимического, электронно-гистохимического и ультрамикроскопического исследований, изучены модальные изменения респираторного отдела легких при различных режимах физической нагрузки, в параллельном режиме изучена реакция желудочков сердца.

Впервые представлен морфологический спектр взаимоотношений конкретных структурных реакций альвеолоцитов и кардиомиоцитов. Выявлена ведущая роль системы сурфактанта в изменениях вентиляционно-перфузионных взаимоотношений легких при физических нагрузках (режимы тренировочный и «утомление»).

Показаны основные этапы повреждения и компенсации структуры капилляров и альвеолярного эпителия, с одной стороны, и кардиомиоцитов, с другой стороны, при остром утомлении в сочетании с кислотно-щелочным состоянием и газами крови, что позволяет объективно оценить глубину тканевой гипоксии в системах дыхания и кровообращения, обосновать возможность развития так называемой «кардиомиопатии правого желудочка», индуцированной физической нагрузкой.

Практическая значимость работы. Знание сдвигов в миокарде желудочков сердца позволяет не только оценить координированную деятельность сердечно-легочной системы, но и предотвратить развитие утомления и ГМКК при физической нагрузке

и, таким образом, работа ставит новые задачи комплексного изучения кардиопульмональных реакций в экстремальных условиях.

Основные положения диссертации, представленные на защиту:

1. Однократная физическая нагрузка (бегом во вращающемся колесе 3 часа) является фактором, индуцирующим острое утомление организма, артериальную гипоксемию, декомпенсированный дыхательный ацидоз, нарушения структур аэрогематического барьера, острый отек клеток альвеолярного эпителия, а также очаговые субконтрактуры в миокарде правого и левого желудочков.

2. Умеренная физическая нагрузка в условиях эксперимента (бег в течение 1 месяца по 2 часа 3 раза в неделю) обуславливает развитие адаптивных и компенсаторно-приспособительных структурных реакций в легких и миокарде на субклеточном уровне, в то же время показатели гомеостаза не стабильны – уменьшается дефицит оснований (BE), усиливается утилизация мембран сурфактанта в ущерб продукции, в миокарде имеются мелкие очаги фуксинофильной дистрофии по Селье.

3. В компонентах аэрогематического барьера, гипофазы сурфактанта, а также в миокарде, особенно в кардиомиоцитах правого желудочка, в ответ на многократную длительную физическую нагрузку (бег в течение 2 месяцев по 2 часа 5 раз в неделю) развивается комплекс изменений, соответствующих неадекватной реакции дыхания и кровообращения: 1) диссеминированный миофибролизис, расслоение вставочных дисков и миофиламентов в правом желудочке, 2) фиброз базальной мембраны аэрогематического барьера, усиление вымывания и фагоцитоза сурфактанта альвеолярными макрофагами, как конкретные структурные проявления хронического утомления 3) «индуцированная физической нагрузкой кардиомиопатия» правого желудочка

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ.

Диссертация обсуждена на заседании кафедры анатомии человека (протокол №09 от 11.10.2012 г.) и на семинаре апробационной комиссии диссертационного совета FD 03.013 при Азербайджанском Медицинском Университете (протокол №06 от 04.12. 2012 г.).

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: юбилейной конференции, посвященной 80-летию Азербайджанского Медицинского Университета (Баку, 2010), X конгрессе Международной Ассоциации Морфологов (Ярославль, 2006), Международном конгрессе "Eugomedica" (Ганновер, 2010), Республиканской конференции, посвященной 100-летию з.д.н., профессора Н.Дж.Алиева (Баку, 2011).

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 179 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материала и методов исследования (глава 2), результатов собственных исследований (главы 3, 4, 5), обсуждения полученных результатов, 8 выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает наименования 251 источника, из которых 8 – отечественных и 248 – зарубежных.

Собственные исследования документированы 40 фотографиями, 6 диаграммами и 7 таблицами.

**ОСНОВНЫЕ СОДЕРЖАНИЯ РАБОТЫ
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Объектом исследования послужили легкие, миокард левого и правого желудочка крыс. Исследования проводились на белых беспородных крысах-самцах молодого половозрелого возраста (5-10 мес.) массой тела 120-150 г.

Животные содержались в одинаковых условиях вивария на полноценном пищевом рационе. Физическая нагрузка осуществлялась произвольным бегом во вращающемся колесе ($v_{cp}=20$ об/мин) спустя 2 часа после первого кормления. Вращающееся колесо сконструировано внутри клетки, что позволяет одновременно подсаживать 2-х животных, диаметр колеса 0,5 м. Влажность в камере – 59%, суточный цикл – 12/12 час. Перед началом и в конце опыта фиксировали поведение животных: обращалось внимание на состояние конъюнктивы, волосяного покрова, реакцию на звук, приближение экспериментатора и т.д. Показателями утомления считались: адинамия, экзофтальм, носовое кровотечение.

Эксперимент состоял из 3 серий: I серия – однократная предельная физическая нагрузка до полного утомления (бег в течение 3 часов), II – многократная умеренная физическая нагрузка (бег по 2 часа 3 раза в неделю в течение 1 месяца), III – многократная

длительная (хроническая) нагрузка (бег по 2 часа 5 раз в неделю в течение 2-х месяцев).

Для изучения гистоморфологии альвеолоцитов легких, кардиомиоцитов сердца, кислотно-щелочного состояния крови и состояния микроциркуляторного русла миокарда каждый эксперимент выполнен с двухкратным повтором. Всего использовано 72 подопытные и 24 контрольные крысы. Животных забивали внутрибрюшинной инъекцией раствора гексанала (300 мг/кг веса) с учетом правил обращения с животными.

Характеристика материала исследования и физической нагрузки приведена в таблице.

Таблица 1

Распределение количества животных по видам нагрузки в эксперименте

| Вид нагрузки | Вид исследований и количество животных | | | |
|---------------------------------|--|---|-----------------------------------|-------------------------------|
| | Контрольная группа | Светооптическое и электроно-микроскопическое исследования | Кислотно-щелочное состояние крови | Инъекция тушью сосудов сердца |
| Однократная физическая нагрузка | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Умеренная физическая нагрузка | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Хроническая физическая нагрузка | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Общее количество животных | 24 | 24 | 24 | 24 |

В каждой серии опытов проводили инъекцию тушью для прижизненной фиксации изменений в микроциркуляторном русле по методике, предложенной Н.А. Джавахишвили и М.Э. Комахидзе (1967). Инъекцию проводили подогретой массой туши через укол в полость левого желудочка. Окраску конъюнктивы, десны и лапок считали показателем успешной перфузии инъекционной массы.

В крови из орбитального синуса определяли параметры кислотно-щелочного состояния (КЩС): актуальную реакцию крови (рН), парциальное давление кислорода (рO₂) – в мм рт.ст., парциальное давление двуокси углерода (рСО₂) – в мм рт.ст., уровень активных бикарбонатов крови (АВ) – в ммол/л, избыток или дефицит оснований (ВЕ) – в ммол/л и концентрацию оксигемоглобина (HbO₂) – в %. Исследование производили микрометодом Аструпа с использованием номограмм Зигаарда Андерсена. Метод позволяет определить основные показатели КЩС в минимальном количестве крови, равном 0,1 мл.

После извлечения сердца производили раздельное взвешивание всех камер (в мг) по методике Muller в модификации Г.И. Ильина [Есипова И.К., 1975; Гогиашвили Л.Е., 1983].

Для светооптического исследования было приготовлено 6-8 образцов мышцы желудочков сердца. Из обоих легких было взято 5-6 кусочков из центрального, глубинного и субплеврального участков. Фиксацию материала проводили в 12% растворе формалина и в смеси Карнуа, заключали в парафин.

Для общеморфологического изучения миокарда и легких парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по методу ван Гизон.

Определение ранних стадий поражения мышечных волокон сердца проводили по методу Селье Г. и соавт., (1960). Метод разработан на основе окраски методом Циль-Нильсена: комбинированное окрашивание гематоксилин+основной фуксин+пикриновая кислота.

Для электронной микроскопии использовали два метода фиксации – иммерсионный и перфузионный. Для иммерсионной фиксации кусочки, взятые из обоих желудочков сердца, центральной и периферической части легких фиксировали в 2% растворе осмиевой кислоты, приготовленном на какодилатном буфере [Venet H., Luft J., 1959; рН =7,34-7,41] в течение 2 часов.

Другой группе животных проводили перфузию через легочную артерию смесью 2,5% раствора глютаральдегида и 4% параформальдегида по методу Karnovsky M. (1965). Вышеперечисленные растворы были приготовлены на 0,1 М фосфатном буфере (рН=7,2-7,4). Перфузия продолжалась 10 минут. После перфузии образцы тканей фиксировали в 2% растворе осмиевой кислоты в течение 1,5-2 часов на льду. После окончания фиксации кусочки

тканей промывали дважды в буферных растворах при том же значении pH. Обезвоживание проводили в спиртах возрастающей концентрации и в абсолютном ацетоне. Заливку материала производили в смеси эпона-аралдита. Полимеризация осуществлялась в термостате в течение 48 часов при температуре 58°C.

Для выявления мембран сурфактанта использовали электронно-гистохимический метод окраски ультратонких срезов коллоидным железом по Mowly (1958) (модифицированный метод Hale). Метод основан на формировании химических связей между компонентом сурфактанта – фосфатидилхолином (90% активного вещества) и суспензией коллоидного железа (pH=1,3-2,0) на предварительно фиксированных осмиевой кислотой ультратонких срезах. Последующие этапы совпадают с обычной процедурой двойного контрастирования ультратонких срезов.

Полутонкие и ультратонкие срезы готовились на ультрамикротоме Reichert Om-U3 с использованием стеклянных ножей. Полутонкие срезы толщиной 0,5 мкм окрашивали толудиновым синим. Ультратонкие срезы окрашивались методом двойного контрастирования уранилацетатом и цитратом свинца [Reinolds E., 1963]. Исследование проводили на электронном микроскопе Tesla BS 500, при ускоряющем напряжении прибора 70 кВ.

С целью измерения толщины аэрогематического барьера, на каждом сроке эксперимента из легких животных брали срезы, готовили 10 блоков (первичный образец), с ультратонких срезов проводили фотографирование с увеличением $\times 12000$. Готовились 15 фотопластинок форматом 6x9 см. Окончательный образец представлял собой электронограмму форматом 18x24 см. Толщина аэрогематического барьера определялась с окончательным увеличением $\times 18000$ в активной зоне. Применялась методика, предложенная Weibel E. (2001).

С использованием параметрического критерия t-Стьюдента предварительно оценили разницу между вариационными рядами. Далее, для проверки и уточнения полученных результатов, использован непараметрический критерий – U-критерий Уилкоксона [Лакин Г., 1990]. Вычисления проводились на компьютере с помощью электронной таблицы EXCEL [Додж М. и др., 2000].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях однократной физической нагрузки ведущим звеном патологического процесса в легком является нарушение проницаемости как сосудистого, так и тканевого компонента аэрогематического барьера, особенно в ателектатических и гиповентилируемых участках паренхимы, о чем свидетельствует изменение конфигурации мембран со стороны дыхательной поверхности, потеря органоспецифичных истончений цитоплазматических отростков, сращивание и отслоение эндотелиоцитов межальвеолярных капилляров.

Данная трансформация встречается во многих межальвеолярных капиллярах субплевральных и центральных участков легких, создает неблагоприятные условия для газообмена, вентиляции и капиллярного кровотока, что, в конечном счете, приводит к ишемии альвеолярного эпителия. Выявляется неравномерность поражения межальвеолярных капилляров, отражаясь на их неодинаковой функциональной активности, последняя же, являясь причиной несоответствия легочного кровотока и вентиляции, приводит к декомпенсированному респираторному ацидозу с выраженной гиперкапнией. При этом на ацидоз указывало не только понижение pH крови (в контроле – $7,41 \pm 0,01$, в эксперименте – $7,36 \pm 0,01$), но и уменьшение уровня буферных оснований (BE в 2 раза, AB в 1,26 раза с уровнем вероятности $p < 0,01$ от контрольного уровня), что было вызвано их потреблением.

Потеря органоспецифичной структуры аэрогематического барьера и альвеолоцитов I типа выражается также в прогрессирующем отеке аэрогематического барьера, уменьшении площади дыхательной поверхности альвеол, появлением многочисленных ателектатизированных зон.

Выявленные в данных экспериментах диффузные окклюзии межальвеолярных капилляров агрегатами неизмененных, а также разрушенных эритроцитов и тромбоцитов, дистрофические изменения клеточных и внеклеточных компонентов аэрогематического барьера обуславливают ишемию альвеолярного эпителия, шунтирование венозной крови. Снижается продукция сурфактанта, увеличивается количество гиповентилируемых участков паренхимы легкого. Данные электронно-гистохимической реакции на поверхностно-активное вещество позволили выявить снижение продукции сурфактанта, деструкцию пластинчатых осмиофильных телец вплоть до вымывания

сурфактанта и вакуолизации альвеолоцитов II типа. Судя по результатам электронно-гистохимической реакции можно предположить, что создаются условия для трансудации жидкости в полость альвеол, увеличения поверхностного натяжения и некроза альвеолярного эпителия (Л.Е.Гогиашвили, З.Г. Цагарели, 2002; Mills P. et al., 2006; Silva R. et al., 2010). Установлено, что для острой нагрузки характерна активизация альвеолярных макрофагов. Увеличение и усиление фагоцитарной функции макрофагов требуют высокое энергетическое обеспечение в виде увеличения содержания гликогена в этих клетках.

Среди клеток легочного эпителия наиболее устойчивыми к гипоксии оказались альвеолярные макрофаги с высоким уровнем гликолитического обмена. Активность электронно-гистохимической реакции по Мowry была высокой не только на плазмолемме этих клеток, но и в пластинчатых осмиофильных тельцах, выявленных в большом количестве в цитоплазме макрофагов, как результат их активного фагоцитоза.

Увеличивается объем интерстициального пространства вначале за счет отека и набухания эластических волокон, а на более поздних сроках эксперимента (30 и 60 суток) – за счет фибропластических процессов в межальвеолярных перегородках, усиленного синтеза и накопления PAS-позитивных коллагеновых фибрилл.

В режиме умеренной физической нагрузки (II серия), в альвеолоцитах I типа зона межклеточных контактов расширена, в эндотелиоцитах межальвеолярных капилляров появляются крупные вакуоли. В альвеолоцитах II типа имеет место усиление продукции осмиофильных пластинчатых телец с одновременной активацией фагоцитоза сурфактанта, что создает морфологическую основу нестабильности гипофазы поверхностно-активного вещества альвеол.

В миокарде обоих желудочков у экспериментальных животных режим умеренной физической нагрузки приводит к компенсаторно-адаптационным изменениям, таковые наблюдаются в некоторых показателях гомеостаза (рН в норме $7,38 \pm 0,01$, в эксперименте $7,35 \pm 0,01$, pCO_2 в норме $40,7 \pm 0,6$ мм рт.ст., в эксперименте $43,7 \pm 1,0$ мм рт.ст., pO_2 в норме $121,2 \pm 4,5$ мм рт.ст., в эксперименте $113,2 \pm 5,7$ мм рт.ст.), которые совпадали с результатами исследований Woods J., (2000). При многократной умеренной нагрузке так же увеличены абсолютная масса и индекс правого желудочка ($192,3 \pm 4,7$ мг и $31,8 \pm 0,48\%$ в контроле, $290,8 \pm 12,6$ мг и $40,4 \pm 1,2\%$ после эксперимента

соответственно). Очевидно, что в левом желудочке нарушается энергетический гомеостаз кардиомиоцитов, благодаря повреждению митохондрий, СПР и миофибрилл. В то же время морфологические и функциональные сдвиги миофибрилл, их контрактурные изменения приводят к увеличению нагрузки на миокард правого желудочка, что в свою очередь приводит к необходимости чрезмерной гиперфункции митохондрий и других органелл этого отдела сердца. Наши данные, как и данные Ф.З.Меерсон и др. (1998), А.Б.Исаев (2009), показывают, что правый желудочек сердца в силу особенностей «исходной» гиперфункции, отражающейся в его морфологической структуре, оказывается более устойчивым к условиям тканевой гипоксии и гемодинамической перегрузке малого круга кровообращения.

Мы полагаем, что правый желудочек быстрее, чем левый, переходит на более выгодный уровень функционирования, в нем снижается количество очагов «фуксифильной дистрофии», определяемых при окраске по методу Селье. Вместе с тем показатели, характеризующие биоэнергетику левого желудочка, не достигают уровня контроля. В миокарде увеличивается количество очагов микронекроза, нарастают дистрофические явления. Возрастает нагрузка на миокард правого желудочка сердца, что проявляется в увеличении индекса правого желудочка.

Морфо-физиологической основой нарушения функции аэрогематического барьера и альвеолярного эпителия при увеличении длительности воздействия нагрузки (III серия) является повышение сопротивления в прекапиллярном звене легочного сосудистого русла, редукция капилляров, резкое утолщение и коллагенизация аэрогематического барьера, что, в итоге, приводит к усугублению нарушения газообмена и оксигенации.

Таким образом, с увеличением длительности воздействия физической нагрузки толщина аэрогематического барьера по сравнению с контролем ($0,348 \pm 0,011$ мкм) и острой физической нагрузкой ($0,480 \pm 0,010$ мкм) увеличивается соответственно в 1,37 и 4,53 раза с уровнем вероятности $p < 0,01$ и достигает значения $1,578 \pm 0,037$ мкм (табл.2).

Этим объясняются декомпенсированный метаболический ацидоз, низкое pO_2 ($118,5 \pm 3,66$ мм рт.ст. в контроле, $97,2 \pm 3,56$ мм рт.ст. в эксперименте) и резкое повышение pCO_2 ($40,3 \pm 0,76$ мм рт.ст. в контроле, $49,7 \pm 0,6$ мм рт.ст. в эксперименте), а также дефицит

оснований весь этот период опыта и минимальное значение HbO_2 ($98,5 \pm 0,6\%$ в норме, $92,7 \pm 1,0\%$ в эксперименте).

Таблица 2

Толщина азрогематического барьера животных при различных режимах физической нагрузки (мкм)

$M \pm m$ (min-max)

| Группа животных | Характер нагрузки | | |
|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Острая физическая нагрузка | Умеренная физическая нагрузка | Хроническая физическая нагрузка |
| Опыт | $0,480 \pm 0,010$ (0,45-0,5) | $1,340 \pm 0,055$ (1,16-1,49) | $1,578 \pm 0,037$ (1,42-1,67) |
| Контроль | $0,348 \pm 0,011$ (0,32-0,39) | $0,348 \pm 0,011$ (0,32-0,39) | $0,348 \pm 0,011$ (0,32-0,39) |

Примечание: достоверная разница между опытом и контролем – $p < 0,01$

Поэтому закономерно, что значительной дистрофии и деструкции подвергаются метаболически наиболее активные альвеолоциты II типа, резко снижается синтез сурфактанта, изменяется его ультрацитохимия, функциональные свойства, усиливается фагоцитоз и выведение сурфактанта альвеолярными макрофагами. Электронно-микроскопическое исследование альвеолярной выстилки позволило констатировать крайнюю степень поражения и некроз альвеолярного эпителия в виде зернистых и фибриллярных отложений. В участках, контактирующих с подобными структурами, отмечались значительное утолщение базальной мембраны межальвеолярных капилляров и выраженная деструкция альвеолоцитов I типа.

В наших опытах постоянно наблюдалось повышение трансудации, что приводило к изменению давления вокруг капилляров, а, в совокупности с дегенеративными изменениями в альвеолярной выстилке и нарушением синтеза ангиотелектатического фактора – сурфактанта, становится причиной некроза и слущивания эпителия, который в виде бесформенной осmioфильной массы откладывается в просвете альвеол. Нередко вокруг этого детрита отмечается скопление нейтрофильных лейкоцитов.

Важнейшими факторами влияния на сократительную способность кардиомиоцитов являются альвеолярная гипоксия и гиперкапния [Петровский Б.В., Ефунни С.Н., 1976; Миррахимов М.М.,

1973] в связи с сильным раздражением хеморецепторов коронарного синуса аорты при увеличении $p\text{CO}_2$. Если учесть, что при гипоксии в мышечной клетке нарушается биосинтез белков, то становится понятным усугубление дистрофии кардиомиоцитов и декомпозиция белково-липидных комплексов, входящих как пластический материал в состав органелл клетки в сравнении с опытом 30-дневной нагрузки.

В очаге миомаляции, в центральном и периферическом участках некроза, отмечалось скопление лизосом, принимавших участие в «расплавлении» ткани. Наблюдались признаки повышения проницаемости мембран лизосом, связанные с появлением точечных разрывов, через которые гидролазы могут выходить в цитоплазму. При этом часто разрушаются обширные прилежащие участки цитоплазмы. Подобное изменение мышечных клеток сердца у животных отмечают также В.С.Пауков и др. (1977)

При параллельном гистологическом исследовании альвеолярного эпителия отмечались диффузные изменения, которые в равной мере локализируются как в центральных, так и в субплевральных участках легочной ткани. Имеет место перекалибровка артерий и вен, спадение просвета вен, атрофия их стенок за счет истончения, растяжения и фрагментации интимы. Некоторые признаки, что ранее отмечено И.К.Есиповой (1971), особенно характерны для малого круга, развивающейся в условиях хронической 60-дневной физической нагрузки. Однако наши опыты показали, что гипертрофия правого желудочка предшествует гемодинамической перестройке сосудов легких, так как подключается вторая компенсаторная система – бронхиально-альвеолярная. Просветы бронхов, вплоть до терминальных разветвлений, умеренно расширены, слизистая оболочка их становится волнистой, расширяются альвеолярные ходы и прилежащие к ним альвеолы.

Одной из систем, реагирующих на нарушение альвеолокапиллярного гомеостаза, являются альвеолярные макрофаги, визуально определялись одноядерные и многоядерные гигантские клетки с большим числом фагосом. Альвеолярные макрофаги чаще выявлялись в гипофазе сурфактантной системы. Существенно, что распад большого количества макрофагов с миграцией лизосом в полость альвеол или интерстиций неизменно сопровождается реакцией со стороны фибробластов, в которых усиливается синтез коллагеновых протофибрилл.

Результаты исследований еще раз доказывают, что в условиях нарастающей физической нагрузки рост потребности организме в кислороде вызывает повышение вентиляции легких, гипоксемию и гиперкапнию. В ответ на дыхательную гипоксию развивается ГМКК, окончательным исходом которой являются очаговые поражения правого желудочка. Диссеминированное поражение кардиомиоцитов, вплоть до миомаляции множества субсегментарных контрактур, по нашему мнению, свидетельствуют об увеличении интенсивности функционирования сердечной мышцы на фоне возрастающего легочного сосудистого сопротивления при физических нагрузках.

Мы полагаем, что данные изменения соответствуют понятию «индуцированной физической нагрузкой кардиомиопатии правого желудочка» [Harper R., Mottram P., 2009]. По нашему мнению, в свете вышеобозначенных собственных данных по поражению легких и миокарда, термин приобретает структурную конкретизацию при экспериментальном моделировании длительной физической нагрузки. Указанные сдвиги свидетельствуют о неадекватной реакции миокарда правого желудочка и легких на длительную нагрузку с появлением элементов необратимых повреждений по типу микромиомаляции и сурфактантзависимого ателектаза.

ВЫВОДЫ

1. При однократной предельной физической нагрузке в эксперименте морфологическим выражением утомления в структурах АГБ и альвеолярного эпителия являются дистрофические и деструктивные изменения, а именно:

а) нарушение продукции и утилизации сурфактанта, повышение числа дистелектазных, гиповентилируемых участков, что вызывает артериальную гипоксемию и респираторный декомпенсированный ацидоз. Параллельно, в миокарде обоих желудочков формируются очажки микронекрозов, проявляется фуксинофильная дистрофия по типу Селье.

б) Отек и утолщение мембранных компонентов аэрогематического барьера и дистрофия альвеолоцитов I типа, усиливающие режим гиповентиляции альвеол с понижением pO_2 , повышением pCO_2 в 1,2 раза при $p < 0,01$ и вымыванием мембран сурфактанта.

2. В условиях умеренной физической нагрузки определяются адаптивные и компенсаторно-приспособительные реакции миокарда обоих желудочков по характеру гипертрофии митохондрий, миофибрилл, снижения интенсивности плазморрагии и фуксинофилии по Селье.

3. В режиме умеренной физической нагрузки данные электронно-гистохимической реакции на сурфактант и КЩС крови указывают на нестабильность мембранного компонента АГБ, процессов продукции и утилизации сурфактанта, наличие интерстициального и интраальвеолярного отека легких, что приводит к увеличению дефицита оснований (в 2,2 раза при $p < 0,01$) и углублению тканевой гипоксии.

4. В режиме умеренной физической нагрузки, в альвеолоцитах I типа зона межклеточных контактов расширена, в эндотелиоцитах межальвеолярных капилляров появляются крупные вакуоли. В альвеолоцитах II типа имеет место усиление продукции ОПТ с одновременной активацией фагоцитоза сурфактанта, что создает морфологическую основу нестабильности гипофазы сурфактанта альвеол, в частности, преципитацию и потерю мембранной структуризации.

5. При длительной хронической физической нагрузке в респираторном отделе легкого имеет место нарушение непрерывности альвеолярной выстилки, фиброз и утолщение базальной мембраны аэрогематического барьера, потеря органоспецифичности структуры альвеолоцитов I и II типов. Одновременно уменьшается интенсивность электронно-гистохимической реакции на сурфактант, отражающая усиление миграции ОПТ в полость альвеолы. При длительной физической нагрузке изменение КЩС указывает на развитие альвеолярной гиповентиляции, артериальной гипоксемии без значительного дефицита оснований.

6. Ультраструктура альвеолярных макрофагов при острой, умеренной и длительной хронической физической нагрузке говорит о возрастании количества свободных макрофагов с усилением «скавенджер»-эффекта их осмиофильных телец, что способствует снижению количества, а, следовательно, и интенсивности выявления сурфактанта.

7. При острой физической нагрузке в режиме утомления, а также в опытах при умеренной нагрузке, в обоих желудочках сердца отмечается гиперемия сосудов мелкого и среднего калибра. При

длительной хронической нагрузке избирательно поражаются зоны локализации анизотропных дисков в правом желудочке сердца с развитием субсегментарных контрактур, вплоть до фрагментации миофиламентов, в отдельных саркомерах выявляется миоцитоллизис. Параллельно происходит резкая гипертрофия отдельных групп мышечных волокон.

8. Диссеминированное поражение КМЦ правого желудочка с вовлечением вставных дисков и Z-полос в ответ на длительную хроническую физическую нагрузку, гипертрофия в сочетании с сурфактантзависимым ателектазом в легких позволяет определить структурные изменения миокарда как «индуцированная физической нагрузкой кардиомиопатия» правого желудочка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Данные, полученные по результатам исследования, могут быть использованы в качестве информационно-справочного материала при подготовке лекционно-практических занятий по анатомии, гистологии, патологии легких и миокарду для студентов медицинских ВУЗов.

2. Результаты исследования по морфофункциональной реакции легких и миокарда при остром утомлении и длительных нагрузках являются экспериментальным обоснованием для комплексного подхода к вопросу изучения кардиопульмональных реакций в целом и, при физических нагрузках, в частности.

3. Данные, отражающие сдвиги в миокарде обоих желудочков, при острой, умеренной и длительной физической нагрузке могут быть использованы при разработке комплекса реабилитационных мероприятий, учитывая неадекватную реакцию миокарда обоих желудочков.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Состояние респираторного отдела легких и кардиомиоцитов у крыс при хронической нагрузке //Здоровье, Баку, 2009, №9, с.131-135

2. Влияние адаптации к гипоксии на структуры аэрогематического барьера легких и миокарда //Азербайджанский Медицинский Журнал, Баку, 2009, №4, с.87-89

3. Морфо-функциональные особенности легких и миокарда крыс после физической нагрузки // Медицинские науки, Москва, 2010, т.38, №3, с.50-52, (соавтор- Шадлинский В.Б.)

4. Морфология поражения легких при остром утомлении в эксперименте // Морфологические Ведомости, Москва, 2010, №3, с.41-44, (соавтор - Шадлинский В.Б.)

5. О состоянии кардиомиоцитов крыс после хронической физической нагрузки / Матер. Междун. конф., посв. 80-летию АМУ, Баку, 2010, с.483-484, (соавторы -Шадлинский В.Б., Цагарели З.Г.)

6. Characteristics of rats respiratory lang field alterations after exercise stress / Archiv EuroMedica, №3-4, Hanover, 2010, p.87-88 (Shadlinsky V.B., Isayev A.B.)

7. Гисто-ультраструктура аэрогематического барьера легких при гипоксии / Матер. X Конгресса Медун. Асоц. морфологов, Санкт-Петербург, 2010, с. 183, (соавтор- Гогиашвили Л.Е.)

8. Структурная реакция кардиомиоцитов на физические нагрузки различной продолжительности //Georgian Medical News, Тбилиси - Нью - Йорк, т. 189, №12, с. 63-68

9. Ultrastructure alveolocyttes II type of easy rats after sharp physical activity / Archiv EuroMedica, №1-2, Hanover, 2011, p. 153-154, (Shadlinsky V.B., Isayev A.B.)

10. Особенности поражений межальвеолярных капилляров при умеренной физической нагрузке / Ə.с.х., tibb elmləri doktoru, professor Nəriman Cəlil oğlu Əliyevin anadan olmasının 100 illiyinə həsr olunmuş Respublika elmi konfransının məqalələr toplusu, Bakı, 2011, IV cild, s.173-174.

11. Fiziki yükün ağciyərlərin və miokardın morfo – funksional göstəricilərinə təsiri // Sağlamlıq jurnalı Bakı, 2012, № 3, s. 185-191, (həmmüəllif- Şadlinski V. B.)

12. Структурные особенности кардиомиоцитов после физической нагрузки // Морфология, САНКТ – ПЕТЕРБУРГ, 2012 № 3, с.173-174, (соавторы- Шадлинский В.Б., Исаев А.Б.)

13. Ağciyərlərin respirator şöbəsinin struktur-funksional dəyişikliklərinin xüsusiyyətləri. // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, Bakı 2012, № 3, s/ 93-97, (həmmüəllif- Şadlinski V. B.)

14. Структурные изменения миокарда и легких у крыс при длительной физической нагрузке // Морфологические Ведомости" 12, в.1. 75-77. (Шадлинский В.Б., Исаев А.Б.)

15. Особенности изменения кислотно-щелочного состояния крови при различных режимах физической нагрузки // Анатомия и гистология 2013: №2

**KARDİOPULMONAL REAKSİYALARIN FORMALAŞMASI
PROSESİNDƏ AĞCIYƏRLƏRİN VƏ MİOKARDIN YENİDƏN
QURULMASININ ANATOMİK-FUNKSIONAL XÜSUSİYYƏTLƏRİ**
(eksperimental tədqiqat)

XÜLASƏ

Tədqiqat işinin məqsədi eksperimentdə fiziki yük zamanı ağciyərlərin respirator şəbəkəsinin və ürək əzələsinin struktur yenidənqurulmasını kompleks tədqiq etmək, mədəciklərin miokardında və aerohematik baryerdə kəskin və xronik yorulmanın morfoloji ekvivalentini müəyyən etməkdən ibarət olmuşdur.

Tədqiqat cinsi xətti bəlli olmayan cinsi yetkinliyə çatmış 5-10 aylıq, çəkisi 120-150 qram olan erkək ağ siçovullar üzərində aparılmışdır. Qarşıya qoyulan məqsədə çatmaq üçün anatomik, histoloji, ultrastruktur, elektron-histokimyəvi və morfometrik müayinə üsullarından istifadə olunmuşdur. İşin gedişində həmçinin Astrupun mikrometodu ilə qanın turşu-qələvi vəziyyəti, N.A.Cavaxişvili və M.E.Komaxidze üsulu ilə ürəyin diri ikən mikrosirkulyator damar şəbəkəsinin vəziyyəti və Weibel E. üsulu ilə aerohematik baryerin qalınlığı da tədqiq edilmişdir.

Aparılmış tədqiqatlar nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, birdəfəlik fiziki yükün təsirindən sonra (tam yorulanadək) surfaktantın sintezinin və sərfinin pozulması, distelektaz və hipoventilyasiya olunmuş sahələrin sayının artması arterial hipoksemiya və dekompensasiya olunmuş respirator asidozun yaranmasına səbəb olur. Paralel olaraq hər iki mədəciyin miokardında mikronekroz ocaqcıqları formalaşır və Selye tipi üzrə fuksinofil distrofiya, pO_2 -nin aşağı düşməsi pCO_2 -nin qalxması (1,2 dəfə, $p < 0,01$) və zar surfaktantının yuyulmasıyla alveolların hipoventilyasiya rejimini gücləndirən, aerohematik baryerin zar komponentlərinin ödəmi və qalınlaşması, I tip alveolositlərin distrofiyası aşkar olunur.

Zəif fiziki yük zamanı sağ və sol mədəciklərin miokardında mitoxondrilərin, miofibrillərin hipertrofiyası, plazmorragiya və Selye tipli fuksinofilianın intensivliyinin azalması xarakterli adaptiv və kompensator-uyğunlaşma reaksiyaları müəyyən olunur. Zəif fiziki yük rejimində surfaktanta dair elektron-histokimyəvi reaksiyaların nəticələri və qanın turşu-qələvi müvazinətinin göstəriciləri aerohematik baryerin zar komponentlərinin, surfaktantın sintezi və sərfi proseslərinin qeyri-stabilliyini,

ağciyərlərin interstisial və alveoldaxili ödemini göstərir ki, bu da əsas defisitinin artmasına (2,2 dəfə, $p < 0,01$) və toxuma hipoksiyasının dərinləşməsinə gətirib çıxarır.

Kəskin, zəif və uzunmüddətli fiziki yük zamanı alveol makrofaqlarının ultrastrukturunu, onların osmiofil cisimciklərinin «skavencer» effektinin güclənməsiylə sərbəst makrofaqların sayının artmasını göstərir, bu isə surfaktantın miqdarının azalmasına və müvafiq olaraq aşkarlanma intensivliyinin zəifləməsinə səbəb olur.

Uzunmüddətli xronik fiziki yükə cavab olaraq kardiomyositlərin qondarma lövhələr və Z-zolaqları da daxil olmaqla geniş zədələnmələri, ağciyərlərdə surfaktantdan asılı atelektazla birgə sağ mədəciyin hipertrofiyası miokardın struktur dəyişikliklərini onun «fiziki yüklə induksiya olunmuş kardiomiopatiyası» kimi müəyyən etməyə imkan verir.

Beləliklə, ağciyərlərin və miokardın morfo-funksional xüsusiyyətlərinin müqayisəli cəhətdən öyrənilməsi göstərir ki, kəskin və uzunmüddətli fiziki yük alveol epitelinin, aerohematik baryerin strukturlarında, surfaktantın sintezi və sərfində pozğunluqlar törədir. Kəskin və uzunmüddətli fiziki yükə fərqli olaraq zəif fiziki yük zamanı mədəciklərin miokardında kompensator-uyğunlaşma reaksiyaları və Selye tipli fuksinofilianın intensivliyinin azalması aşkar olunur. Surfaktanta dair elektron-histokimyəvi reaksiyaların və qanın turşu-qələvi vəziyyətinin tədqiqinin nəticələri aerohematik baryerin zar komponentlərinin, surfaktantın sintezi və sərfi proseslərinin qeyri-stabilliyini göstərir.

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

| | |
|------------------|---|
| ГМКК | – гипертензия малого круга кровообращения |
| ЭПС | – эндоплазматическая сеть |
| СПР | – саркоплазматический ретикулум |
| КМЦ | – кардиомиоцит |
| ОПТ | – осмиофильные пластинчатые тельца |
| АГБ | – аэрогемагический барьер |
| pO_2 | – парциальное давление кислорода |
| pCO_2 | – парциальное давление двуокиси углерода |
| АВ | – активный бикарбонат |
| ВЕ | – дефицит или избыток оснований |
| HbO ₂ | – оксигемоглобин |
| pH | – актуальная реакция крови |
| КЩС | – кислотно-щелочное состояние |
| СМ | – cardiomyocyte |

Suel

Kağız formatı 60x84 ¹/₁₆.
Sifariş 380. Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76