

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ШЛУНОЧКАХ ЛЕГЕНЕВОГО СЕРЦЯ

За експериментальних умов комплексом біохімічних і морфологічних методів досліджено структурні зміни та особливості пероксидного окиснення ліпідів у шлуночках легеневого серця. Встановлено, що більш виражені морфологічні зміни та високий ступінь ліпопероксидації домінували у правому шлуночку декомпенсованого легеневого серця.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: шлуночки, легеневе серце, ліпопероксидація.

ВСТУП. На сьогодні серцево-судинні захворювання найбільш поширені, мають тенденцію до зростання, найчастіше призводять до смертності й інвалідності населення в молодому, працездатному віці та є важливою медичною і соціальною проблемою. В останні роки дослідники все частіше цікавляться легеневим серцем, яке характеризується гіпертрофією, дилатацією і дисфункцією м'яза правого шлуночка, що викликано ураженням легеневої паренхіми та/або легеневого судинного русла між місцем відходження стовбура легеневої артерії і місцем впадання легеневих 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 [2, 7, 11]. Патогенез останнього складний і досить багатогранний, що значною мірою ускладнює адекватну, своєчасну діагностику легеневої гіпертензії та легеневого серця. Варто вказати, що досі дискусійними залишаються питання про поширеність гіпертрофії правого шлуночка при хронічних обструктивних захворюваннях легень, а також про роль легеневої гіпертензії в патогенезі легеневого серця [2, 10, 13]. В патогенезі легеневого серця бере участь багато чинників, у тому числі й активація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), яке в ушкодженому міокарді викликає низку патологічних змін, що призводять до дистрофії,

© М. С. Гнатюк, О. Б. Слабий, 2016.

некробіозу клітин, тканин, інфільтрації та склерозу. В останні роки дослідники все частіше цікавляться процесами пероксидного окиснення ліпідів, активація яких в органах супроводжується патологічними змінами і може призводити до поліорганної недостатності [4]. Вважають, що ПОЛ є одним із провідних процесів некротизування серцевих м'язових клітин у гіперфункціонуючому міокарді, проте особливості ПОЛ у легеневому серці досліджено недостатньо.

Метою даного дослідження було вивчити особливості пероксидного окиснення ліпідів у шлуночках експериментального легеневого серця.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Морфологічними та біохімічними методами досліджено серця 38 білих щурів-самців, яких було поділено на три групи: 1-ша (контрольна) – 15 інтактних здорових піддослідних тварин, яких утримували 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 щурам правосторонньої пульмонектомії [10]. Операційні втручання виконували за умов тіопенталового наркозу з дотриманням правил асептики та анти-

септики. 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]. При кількісному оцінюванні процесів ПОЛ визначали вміст дієнових кон'югатів (ДК) і активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) у гомогенатах міокарда шлуночків. Вміст ДК визначали за здатністю до інтенсивного УФ-поглинання кон'югованих дієнових структур гідропероксидів ліпідів у діапазоні 232–234 нм, вміст ТБК-АП – за методом, що ґрунтується на здатності взаємодіяти в кислому середовищі з тіобарбітуровою кислотою [3, 6]. З частин серцевого м'яза також вирізали шматочки, які фіксували в 10 % розчині формаліну, проводили через етилові спирти зростаючої концентрації та поміщали в парафін. Мікротомні зрізи після депарафінізації забарвлювали гематоксилін-еозином, за ван Гізон, Маллорі, Вейгертом, толудіновим синім [9]. 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 ДК і відносними об'ємами строми, ушкоджених кардіоміоцитів та ендотеліоцитів у шлуночках серця, а також між перерахованими морфометричними параметрами і ТБК-АП із визначенням коефіцієнта (r) парної кореляції. Силу зв'язку оцінювали за чотирма 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 щурів 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 у відділі системних статистичних досліджень Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського у програмному пакеті STATISTICA. Різницю між порівнювальними величинами ви-

значали за критеріями Стьюдента і Манна-Уїтні [5].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Провівши окреме зважування та планіметрію камер серця, встановили, що через 3 місяці після правосторонньої пульмонектомії збільшувались 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 [10, 12].

Результати дослідження вмісту ДК і ТБК-АП у шлуночках серця піддослідних тварин наведено в таблиці 1. Як показав усесторонній аналіз представлених даних, у шлуночках серця при пострезекційній легеневій гіпертензії відбувалися виражені зміни процесів ліпопероксидації. Так, у лівому шлуночку компенсованого легеневого серця концентрація ДК статистично достовірно (p<0,001) збільшилась майже в 3 рази порівняно з контрольним показником, а у правому – в 3,2 рази. При декомпенсації легеневого серця концентрація ДК у тканинах шлуночків серця зростала більшою мірою порівняно з наведеними попередніми даними. За цих експериментальних умов досліджуваний показник у лівому шлуночку з високим ступенем достовірності (p<0,001) збільшився з (1,17±0,03) до (3,80±0,09) ум. од./г, тобто в 3,25 рази, а у правому шлуночку – в 3,6 рази. Проаналізовані та наведені дані свідчать про те, що активність ліпопероксидації у шлуночках легеневого серця суттєво зростала, найбільшою мірою вона підвищилась у правому шлуночку декомпенсованого легеневого серця.

Аналіз концентрації ТБК-АП у гомогенатах шлуночків легеневого серця підтвердив високу активність утворення продуктів гідропероксидів ліпідів. Так, у лівому шлуночку компенсованого легеневого серця вміст ТБК-АП з високою достовірністю (p<0,001) збільшився в 5,1 рази, а у правому – в 5,4 рази. При декомпенсації легеневого серця досліджуваний показник зріс відповідно, в 5,9 та 6,6 рази. Отримані та проаналізовані дані свідчать про те, що у шлуночках легеневого серця виражено зростала концентрація продуктів ліпопероксидації, що вказує на

Таблиця 1 – Вміст дієнових кон'югатів і активних продуктів тіобарбітурової кислоти в гомогенатах лівого та правого шлуночків серця піддослідних тварин (M±m)

Показник	Шлуночок серця	Група спостереження		
		1-ша	2-га	3-тя
ДК, ум. од./г	ЛШ	1,17±0,03	3,50±0,09***	3,80±0,09***
	ПШ	1,15±0,03	3,70±0,08***	4,20±0,09***
ТБК-АП, мкмоль/кг	ЛШ	0,630±0,015	3,20±0,06***	3,75±0,08***
	ПШ	0,625±0,015	3,40±0,05***	4,10±0,07***

Примітка. *** – p<0,001 порівняно з показниками 1-ї групи спостережень.

високу активність мембраноруйнівних процесів, які домінують у правому шлуночку декомпенсованого легеневого серця.

Отримані в результаті проведеного дослідження гістостереометричні показники шлуночків серця піддослідних тварин наведено в таблиці 2. Як показав усесторонній аналіз представлених показників, вони істотно змінювалися в 1-й та 2-й групах спостережень. Так, відносний об'єм сполучнотканинних структур у лівому шлуночку компенсованого легеневого серця статистично достовірно ($p < 0,001$) зріс в 1,4 раза порівняно з контрольним показником, а при його декомпенсації – у 1,62 раза. При пострезекційній артеріальній легеневої гіпертензії збільшувалися відносні об'єми ушкоджених кардіоміоцитів та ендотеліоцитів. При компенсованому легеневому серці в лівому шлуночку відносний об'єм ушкоджених кардіоміоцитів з високим ступенем достовірності ($p < 0,001$) зріс у 5,5 раза, а за його недостатності – у 12,2 раза. Відносний об'єм ушкоджених ендотеліоцитів за даних експериментальних умов збільшився, відповідно, в 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 (компенсоване легеневе серце) зріс із $(9,68 \pm 0,15)$ 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 досліджу-

ваних камерах легеневого серця, що може призводити до дисфункції органа [9, 12].

Після проведення кореляційного аналізу було виявлено значні позитивні взаємозв'язки між відносним об'ємом строми та концентрацією ДК у шлуночках легеневого серця. Коефіцієнт парної кореляції при цьому коливався в межах ($r = 0,53 \pm 0,65$). Сильні кореляційні зв'язки існували між відносними об'ємами ушкоджених кардіоміоцитів і ендотеліоцитів та рівнями ДК і ТБК-АП 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 ДК та відносним об'ємом ушкоджених кардіоміоцитів. Так, при компенсованому легеневому серці у правому шлуночку досліджуваний коефіцієнт кореляції дорівнював ($r = 0,74 \pm 0,03$), а за недостатності легеневого серця – ($r = 0,85 \pm 0,04$).

Під час світлооптичного дослідження мікропрепаратів у частинах серця при змодельованій патології виявлено виражені судинні розлади, які характеризувалися повнокров'ям переважно венозних судин, стазами, тромбозами у венозних мікросудинах гемомікроциркуляторного русла, дистрофічні, гіпертрофічні й некробіотичні зміни кардіоміоцитів, стромальних структур, відмічали також інфільтративні та склеротичні процеси. У судинах міокарда спостерігали проліферацію ендотеліальних клітин, їх набряк, просякання базальної мембрани білками плазми, а також дистрофічно й некробіотично змінені та десквамовані ендотеліоцити. У стінці деяких дрібних судин відділів міокарда виявляли вогнища фібриноїдного набухання та некрозу, що вказувало на виражене їх ушкодження.

Деякі дослідники вказують на те, що проліферація ендотеліоцитів у досліджуваних артеріях свідчить про наявність вираженої гіпоксії [8, 12]. Патогістологічні зміни домінували в правому шлуночку та при декомпенсації легеневого серця. Варто зазначити, що вони корелювали зі ступенями змін гістостереометричних параметрів.

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

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

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

Проведені дослідження та отримані дані свідчать про те, що у шлуночках легеневого серця виражено зростала концентрація ДК та ТБК-АП. Найвищі кореляційні зв'язки між вмістом ДК та відносним об'ємом ушкоджених кардіоміоцитів вказують на те, що за цих патологічних умов мембраноруйнівні процеси найбільш виражені. Відомо, що в ушкодженому міокарді катехоламіни через аденілциклазу, кальмодулін та інші регуляторні системи активують основні процеси поновлення ліпідного бішару мембран, збільшують активність фосфоліпаз, ліпаз пероксидного окиснення ліпідів. За даних умов реалізується так звана "ліпідна тріада" ушкодження мембран, до якої входять активація фосфоліпаз, активація ПОЛ і детергентна дія лізофосфатидів, надлишок жирних кислот. Детергенти здатні порушувати будову ліпідного бішару мембран, що відкриває доступ вільних радикалів до ненасичених жирних кислот, які приховані в гідрофобному шарі. Це спричиняє глибокі порушення в ліпідному оточенні мембранозв'язаних клітинних білків, ферментів, рецепторів та каналів іонної проникності. Варто зауважити, що вільнорадикальні продукти ПОЛ можуть ушкоджувати ДНК клітинних ядер, стимулюючи при цьому

нуклеїнові механізми ураження клітин. Деякі дослідники стверджують, що накопичення продуктів ПОЛ є маркером ступеня ураження серцевого м'яза.

ВИСНОВКИ. Легенева пострезекційна артеріальна гіпертензія призводить до розвитку легеневого серця та вираженої структурної перебудови шлуночків, яка характеризується гіпертрофією кардіоміоцитів, значним зростанням відносних об'ємів строми, ушкоджених кардіоміоцитів та ендотеліоцитів. Виявлені структурні зміни у шлуночках легеневого серця супроводжуються вираженим підвищенням концентрації продуктів ліпопероксидації, що корелювало зі структурними змінами. Більш виражені морфологічні зміни та ступінь активації ліпопероксидації домінують у правому шлуночку декомпенсованого легеневого серця.

Перспективи подальших досліджень. Особливості пероксидного окиснення ліпідів та їх взаємозв'язки зі структурними змінами камер серця при пострезекційній легеневій гіпертензії потребують подальшого дослідження з метою їх врахування 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. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лаб. дело. – 1989. – № 7. – С. 8–10.
4. Воронич-Семченко Н. М. Зміни процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та білків, антиоксидантного захисту у щурів із гіпофункцією щитоподібної залози на тлі дефіциту йоду та міді / Н. М. Воронич-Семченко, Т. В. Гуранич // Фізіол. журн. – 2014. – 60, № 4. – С. 30–39.
5. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excell / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 410 с.
6. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. В. С. Камышникова. – 4-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 750 с.
7. Норејко Б. В. Хроническое легочное сердце / Б. В. Норејко, С. Б. Норејко // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 9 (364). – С. 14–17.
8. Садовников В. А. Моделирование состояния дезинтеграции сердца предельными нагрузками / В. А. Садовников, А. Н. Баранов // Морфология. – 1998. – 113, № 3. – С. 104–106.
9. Сорочинников А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника / А. Г. Сорочинников, А. Е. Доросевич. – М. : Медицина, 1997. – 448 с.
10. Татарчук Л. В. Морфометричний аналіз ремоделювання камер серця після пульмонектомії / Л. В. Татарчук // Здобутки клініч. і експерим. медицини. – 2011. – № 2 (15). – С. 123–126.
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. Simonnean G. Clinical classification of pulmonary hypertension / J. Simonnean, N. Galie, L. Rubin // Y. Am. Cell. Cardiol. – 2004. – № 12. – P. 55–125.

ОСОБЕННОСТИ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У ЖЕЛУДОЧКАХ ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА

Резюме

В экспериментальных условиях комплексом биохимических и морфологических методов исследованы структурные изменения и особенности пероксидного окисления липидов у желудочках легочного сердца. Установлено, что более выраженные морфологические изменения и высокая степень липопероксидации доминировали в правом желудочке декомпенсированного легочного сердца.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: желудочки, легочное сердце, липопероксидация.

M. S. Hnatiuk, O. B. Slabyi

I. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

PECULIARITIES OF LIPID PEROXIDATION IN VENTRICLES OF COR PULMONALE

Summary

In experimental condition complex morphological and biochemical methods peculiarities structural changes and lipid peroxidation in ventricles of cor pulmonale have been studied. It has been established that most morphological changes and high degree lipid peroxidation prevail in right ventricle of decompensatory cor pulmonale.

KEY WORDS: ventricles, cor pulmonale, lipid peroxidation.

Отримано 02.03.16

Адреса для листування: М. С. Гнатюк, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.