

УДК 612.176+612.397+616.126+616.12

І.М.Лучко

**РОЛЬ ЕМОЦІЙНО-БОЛЬОВОГО СТРЕСУ ТА ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЇ У
ВИНИКНЕННІ ПОШКОДЖЕННЯ ЕНДОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА**

Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме. В експериментах на білих щурах досліджено вплив гострого емоційно-больового стресу та стресу, ускладненого гіперхолестеринемією, на стан ендотелію ендокарда лівого шлуночка. Показано, що в умовах стрес-реакції виникає ураження цієї структури, яке супроводжується десквамацією деяких ендотеліоцитів. Ступінь пошкодження при цьому залежить від тривалості дії стресового фактора і має максимальну вираженість у постстресовому періоді. Збільшення

загального холестерину у крові тварин, які знаходилися на атерогенному раціоні, також негативно впливає на структуру ендотелію ендокарда. Аліментарна гіперхолестеринемія потенціє пошкоджуючий вплив стресу і сприяє зростанню кількості злущених клітин. При поєднаній дії обох патогенних факторів часто спостерігається відшарування ендотеліоцитів пластами.

Ключові слова: стрес, гіперхолестеринемія, ендотелій, ендокард.

Вступ. Результати експериментальних та клінічних досліджень останнього десятиріччя свідчать про те, що ключовою ланкою в ініціації, прогресуванні та клінічних проявах більшості захворювань серцево-судинної системи є ендотеліальна дисфункція [1, 8, 12]. Серед основних етіологічних чинників, які мають виражений пошкоджуючий вплив на ендотелій серця і судин одними з найважливіших вважаються стресові ситуації різного генезу і підвищення у крові вільного холестерину [1, 3, 6]. Деякі питання патогенного впливу стресу та гіперхолестеринемії (ГХЕ) на структуру і функції ендотеліальної вистилки серця залишаються маловивченими. Зокрема, це стосується ендотеліальних клітин ендокарда. Встановлено, що пошкоджувальна дія будь-якого стресового фактора на серце супроводжується активацією ліполізу, підвищенням вмісту вільних жирних кислот, деградацією мембранних фосфоліпідів з нагромадженням їх лізоформ, а також внутрішньоклітинним накопиченням дволанцюгових форм жирних кислот та ацетилкоензиму А [9]. Враховуючи те, що основою всіх біологічних мембран є ліпіди, згадані вище зрушення можуть, воєвчидь, призвести до значних морфологічних змін у різних структурах ендотелію серця та судин. В умовах ГХЕ можливе надлишкове накопичення в мембранах цих клітин холестерину, у результаті чого порушується співвідношення між різними класами ліпідів [5, 6, 11], що значною мірою може змінити реакцію ендотеліоцитів на дію нейрогормональних факторів при стресі. У той же час, дані літератури про вплив стресових чинників на структуру ендотелію серця при ГХЕ є обмеженими.

Мета дослідження. Вивчення впливу гострого емоційно-больового стресу (ЕБС) та стресу, ускладненого ГХЕ на стан ендотелію ендокарда лівого шлуночка.

Матеріал і методи. В експеримент взято 72 білих безпородних щури-самці масою 180-240 г, які розподілили на чотири групи: 1-а – контрольна група, 2-а – щури, які піддавалися дії ЕБС різної тривалості, 3-я – тварини з аліментарною ГХЕ і 4-а – щури, що зазнавали впливу ЕБС на тлі ГХЕ.

Для моделювання ЕБС використовували електроімпульсну методику Desiderato O. [10]. Аліментарну ГХЕ відтворювали шляхом щоденного уведення через зонд у ротову порожнину 250 мг холестерину в 1 мл свиного сала із обов'язковим додаванням жовчних кислот [13]. Щури знаходилися на атерогенній дієті протягом 60 днів.

Утримання тварин та маніпуляції на них проводили згідно з положенням „Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей” (Страсбург, 1986) та „Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Евтаназію тварин здійснювали під хлороформним наркозом.

Тварин забивали через 1, 2 і 3 години від початку дії стресора і через 6 та 24 години після одно-, дво- і тригодинної стрес-реакції. Серце видаляли і зупиняли в охолодженому фізіологічному розчині. Для дослідження стану ендотелію ендокарда готували мазки-відбитки з макропрепаратів лівого шлуночка, прикладаючи їх до предметних скелець. Попередньо стінку шлуночка з боку ендокарда висувували потоком повітря. Мікропрепарати фарбували за методом Романовського. При цьому порівняно із цитоплазмою чітко фарбуються ядра клітин. Ступінь пошкодження ендотелію ендокарда визначали під світловим мікроскопом (ок'7; об'90) за кількістю злущених клітин на 1 мм² площі відбитку, що відповідає 40 полям зору.

Для визначення холестерину в плазмі крові використовували якісну реакцію Лібермана-Бухарда [4], суть якої полягає в тому, що холестерин, взаємодіючи з реактивом, який складається з оцтового ангідриду, оцтової і сірчаної кислот дає зелене забарвлення.

Одержані дані оброблені статистично за критерієм «t» Стьюдента. Критичний рівень значимості «p» при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Нами встановлено, що гострий ЕБС супроводжу-

ється ураженням ендотелію ендокарда лівого шлуночка.

Як видно із рис. 1, у контрольній групі тварин на площі відбитку 1 мм² нараховується 20-22 злуцених ендотеліоцитів, а в полі зору при відповідному збільшенні мікроскопа вони можуть бути відсутніми, або їх кількість складає 1-2 (рис. 2 А). Одногодинний ЕБС супроводжується незначним збільшенням кількості злуцених ендотеліоцитів у мікропрепаратах з ендокарда лівого шлуночка. Однак після дво- і тригодинної стрес-реакції цей показник суттєво збільшується. Так, через 2 год від початку дії стресора ступінь пошкодження ендотелію ендокарда зростає в 1,6 раза, а при тригодинній стрес-реакції – у 2,1 раза ($p < 0,001$ в обох випадках). Отже, гострий ЕБС викликає пошкодження ендотеліоцитів ендокарда лівого шлуночка, яке супроводжується злуцненням клітин і залежить від тривалості дії стресора. Незалежно від тривалості стрес-реакції у мазках-відбитках переважає поодинокі розміщення клітин у полі зору (рис. 2 Б), значно рідше зустрічаються скупчення по 5-10 ендотеліоцитів (злуцнення пластами).

В експериментальних дослідженнях встановлено, що пошкодження кардіоміоцитів виникає не тільки під час дії стресора, але має місце і у післястресовому періоді [9]. Виходячи з цього твердження, ми поставили перед собою завдання дати відповідь на запитання: чи змінюється ступінь ушкодження ендотеліоцитів через певний час після дії стресора? У зв'язку з цим, нами вивчено стан ендотелію ендокарда лівого шлуночка через 6 і 24 год після одно-, дво- і тригодинного стресового впливу (рис. 1). Як видно із цього рисунка, у післястресовому періоді ступінь ушкодження ендотеліоцитів значно зростає. Особливо

таке явище виражене через 24 год після стресового впливу. У цей період після одно-, дво- і тригодинної дії стресора кількість злуцених клітин у мазках-відбитках збільшується відповідно у 2,8, 3,5 і 4,5 раза порівняно з контрольною групою тварин і у 2,2 раза ($p < 0,001$) відносно цього ж показника, визначеного безпосередньо після стресового впливу. У післястресовому періоді ендотеліоцити часто злуцуються пластами (по 5-20 клітин). Отже, в умовах гострого ЕБС виникає ушкодження ендотеліоцитів ендокарда лівого шлуночка, прояв якого є максимальним у післястресовому періоді (через 24 год) і залежить від тривалості дії стресора. Це, ймовірно, пов'язано із різкою активацією симпатoadреналової системи та багаторазовим зростанням концентрації в крові катехоламінів, яке має місце при стресі [9]. Останні мають виражену патоендотеліотропну дію. Той факт, що виражене пошкодження ендотелію лівого шлуночка виникає не зразу після дії стресора, а в постстресорний період (через 6 і 24 год) можна пояснити наступним чином. Очевидно, під час дії стресора в ендотеліоцитах виникають зворотні зміни, які поступово нарастають з виникненням порушення міжендотеліальних стиків та зв'язку з базальною мембраною, що в кінці кінців веде до десквамації клітин.

Аналіз мазків-відбитків з ендокарда лівого шлуночка показує, що в шурів, які знаходились на атерогенній дієті суттєво збільшується кількість злуцених ендотеліоцитів у мікропрепаратах (таблиця, рис. 2 В). Слід відмітити, що в цих тварин вміст загального ХС в плазмі крові збільшується в 1,8 раза відносно контрольної групи (2,78 проти 1,53 ммоль/л), а вміст холестерину ліпопротеїнів високої щільності при цьому зменшується

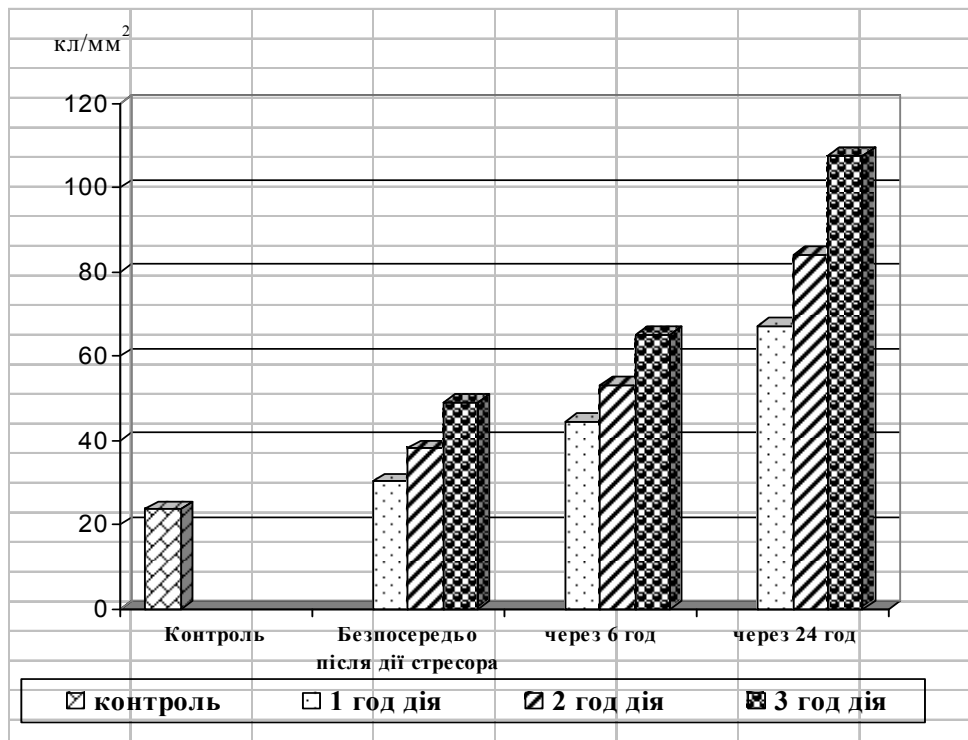
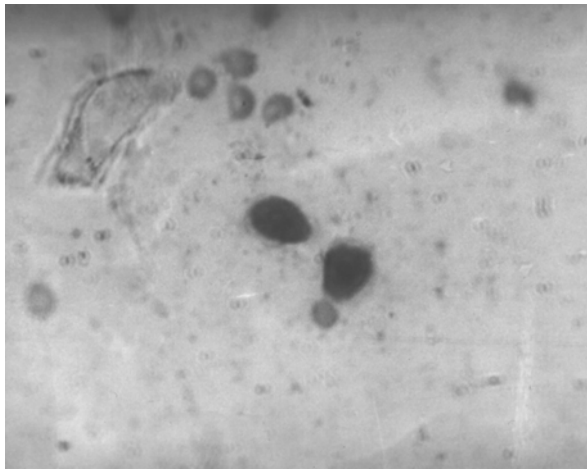
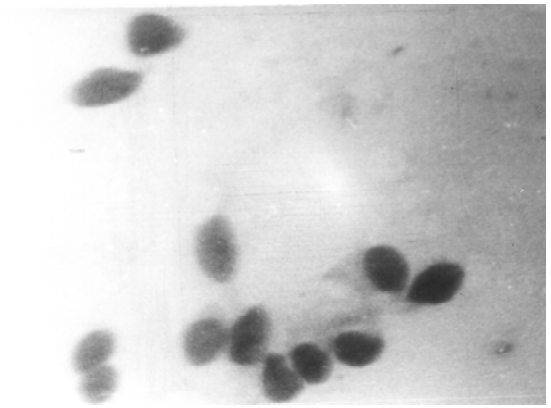


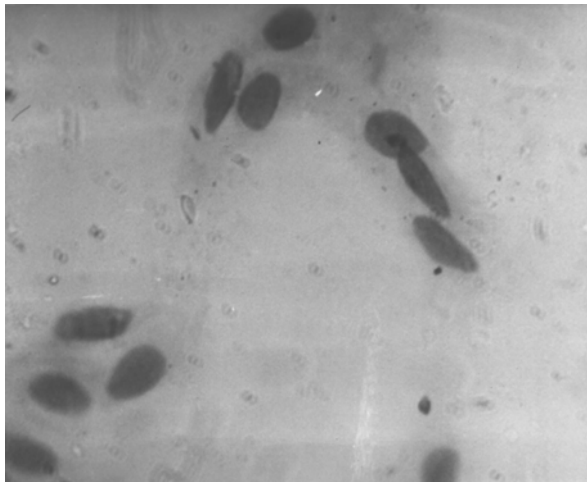
Рис. 1. Ступінь пошкодження ендотелію ендокарда лівого шлуночка (за кількістю злуцених клітин) при ЕБС



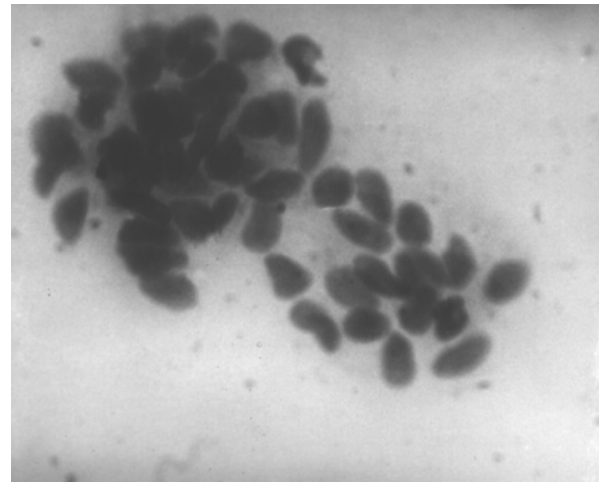
А



Б



В



Г

Рис. 2. Ендотеліоцити у мазках-відбитках з ендокарда лівого шлуночка щурів: А – контроль; Б – після тригодинного стресу; В – в умовах аліментарної ГХЕ; Г – після дії тригодинного ЕБС (через 24 год) на тлі ГХЕ. Зб.: ок. '7, об. '90

Таблиця

Кількість ендотеліоцитів у мазках-відбитках (клітин/мм²) з ендокарда лівого шлуночка при емоційно-больовому стресі та стресі в умовах гіперхолестеринемії (M±m, n=6)

Групи тварин і умови експерименту	Ендокард лівого шлуночка
1. Контроль	23,67±1,69
2. Стрес, 3 год (через 24 год)	101,50±5,61*
3. ГХЕ, 2 місяці	65,33±4,70*
4. Стрес, 3 год (через 24 год) на фоні ГХЕ	155,83±8,18* p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001

Примітка. * – статистично вірогідно порівняно з контролем

ся в середньому на 27,4 %, що є ознакою зростання атерогенності плазми крові.

Із даних таблиці бачимо, що десквамація клітин ендотелію ендокарда в цієї експериментальної групи зростає у 2,7 рази відносно контролю (p<0,001). Також результати, які представлені в цій таблиці, свідчать про посилення ушкодження досліджуваної структури при дії ЕБС в умовах

ГХЕ. Так, якщо через 24 год після гострого тригодинного стресу кількість злушених ендотеліоцитів у мазках-відбитках з ендокарда шлуночка зростає у 4,3 рази, то на фоні ГХЕ стресовий вплив такої ж тривалості призводить до збільшення вказаного показника в 6,5 рази порівняно з контрольною групою тварин. У полі зору мікроскопа при цьому досить часто трапляються скуп-

чення ендотеліоцитів (20 і більше), що вказує на відшарування клітин пластами (рис. 2 Г). Таким чином, ГХЕ потенціє пошкоджувальну дію стресора по відношенню до ендотелію ендокарда лівого шлуночка, що супроводжується різким збільшенням кількості злущених клітин. Одним із молекулярних механізмів ушкодження ендотелію ендокарда при дії досліджуваних патогенних факторів можна вважати накопичення у плазматичних мембранах ендотеліоцитів клітин вільного холестерину [5]. На ушкодження ендотеліальних клітин, як свідчать деякі джерела [8, 9], впливає і низка інших механізмів: кальцієвих, електродітньо-осмотичних, ацидотичних, які активуються нервово-гуморальним компонентом стресу. Насамкінець, стресові ситуації можуть спричинювати виникнення ендогенної ГХЕ, яка разом з екзогенною поглиблює пошкоджувальний ефект [7].

Висновки

1. В умовах гострого емоційно-больового стресу виникає ушкодження ендотеліоцитів ендокарда лівого шлуночка та їх десквамація, що максимально проявляється у післястресовому періоді і залежить від тривалості дії стресора.

2. Гіперхолестеринемія аліментарного походження потенціє пошкоджувальну дію стресу на ендотеліальний шар ендокарда, що супроводжується різким збільшенням кількості злущених клітин. Часто при цьому спостерігається відшарування ендотеліоцитів пластами.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи отримані нами результати, а також дані інших експериментальних досліджень [2, 3, 7], можна говорити про системний характер пошкодження ендотелію серця та судин різного калібру у відповідь на дію одного із факторів атерогенезу – екзогенного холестерину. Тому вважаємо доцільним подальше вивчення впливу стресорних факторів та гіперхолестеринемії на структуру ендотелію судин різних органів. Результати таких досліджень сприятимуть розкриттю нових ланок патогенезу ендотеліальної дисфункції при багатьох захворюваннях.

Література

1. Братусь В.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, клиника, лечение / В.В.Братусь, В.А.Шумаков, Т.В.Талаева. – К.: Четверта хвиля, 2004. – 575 с.

- Какауридзе Н.Г. Морфофункциональные показатели гистогематического барьера при экспериментальной гиперхолестеринемии / Н.Г.Какауридзе // Лікар. справа. – 2001. – № 2. – С. 103-106.
- Кремінська І.Б. Структурно-метаболическі аспекти системної реакції судинного ендотелію при експериментальній гіперхолестеринемії, фізичних навантаженнях різної інтенсивності та їх поєднанні / І.Б.Кремінська, В.А.Левицький // Архів клін. мед. – 2007. – № 1 (11). – С. 22-25.
- Кучеренко Н.Е. Липиды / Н.Е.Кучеренко, А.Н.Васильев. – К.: Вища школа, 1985. – 247 с.
- Левицький В.А. Біохімічні та морфологічні прояви ендотеліальної дисфункції ендокарда і судин міокарда при емоційно-больовому стресі у поєднанні з гіперхолестеринемією / В.А.Левицький, І.М.Лучко // Фізіол. ж. – 2008 – Т. 54, № 5. – С. 75-80.
- Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М.И.Лутай // Укр. кардіол. ж. – 2004. – № 1. – С. 22-34.
- Ляшенко В.П. Зв'язок між гіперхолестеринемією та морфологічними змінами в аорті та печінці / В.П.Ляшенко, В.І.Політаєва // Фізіол. ж. – 2003. – Т. 49, № 6. – С. 64-69.
- Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т.Малая, А.Н.Корж, Л.Б.Балковая. – Харьков : Торсинг, 2000. – 432 с.
- Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф.З.Меерсон. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
- Desiderato O. Development of gastric ulcers in rats following stress termination / O.Desiderato, J.R.Mac Kinnon, H.J.Hissom // J. Comp. Physiol. Psychol. – 1974. – Vol. 87. – P. 208-214.
- Dyslipidemia and coronary heart disease / The ILIB Handbook for Clinical Practice. – 3 rd ed. – N.Y.: ILIB, 2003. – P. 242.
- Halcox J. Endothelial dysfunction and prognosis / J.Halcox // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 653-659.
- Induction d'une hypercholesterolemie chez le rat Wistar male resultans des bilans biochimiques et copereison over. Les donnees bibliographiques / F.U.Peiler, M.T.Lonteaume, A.Alonso [et al.] // Med. et Nutr. – 1986. – № 3. – P. 167-172.

РОЛЬ ЭМОЦИОНАЛЬНО-БОЛЕВОГО СТРЕССА И ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЭНДОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

И.Н.Лучко

Резюме. В экспериментах на белых крысах исследовано влияние острого эмоционально-болевого стресса и стресса, осложнённого гиперхолестеринемией, на состояние эндотелия ендокарда левого желудочка. Показано, что в условиях стресс-реакции возникает поражение этой структуры, которое сопровождается десквамацией некоторых

эндотелиоциев. Степень повреждения при этом зависит от длительности действия стрессового фактора и имеет максимальную выраженность в постстрессовом периоде. Увеличение общего холестерина в крови животных, которые находились на атерогенном рационе, также отрицательно влияет на структуру эндотелия эндокарда. Алиментарная гиперхолестеринемия потенцирует повреждающее воздействие стресса и содействует увеличению отслоённых клеток. При сочетанном воздействии обоих патогенных факторов часто наблюдается отслоение эндотелиоцитов пластами.

Ключевые слова: стресс, гиперхолестеринемия, эндотелий, эндокард.

THE ROLE OF EMOTIONAL-PAIN STRESS AND HYPERCHOLESTEROLEMIA FOR THE DEVELOPMENT OF DAMAGE TO THE ENDOCARDIUM OF THE LEFT VENTRICLE

I.M.Luchko

Abstract. In an experiment on white rats the influence of acute emotional and pain stress and the stress complicated by hypercholesterolemia on the state of the left ventricular endocardium has been investigated. It has been shown that under the conditions of stress reaction the damage of the above-mentioned structure appears that is followed by a desquamation of some endotheliocytes. The degree of damage in such a case depends on the duration of the action of a stressor and has the maximal significance in the poststress period. An elevation of the total blood cholesterol of the animals that are kept on an atherogenic diet also has a negative influence on the structure of the endothelium of the endocardium. Alimentary hypercholesterolemia potentiates the damaging influence of stress and supports an increase of the quantity of desquamated cells with a combined action of both pathogenic factors the desquamation of endotheliocytes by layers is frequently observed.

Key words: stress, hypercholesterolemia, endothelium, endocardium.

National Medical University (Ivano-Frankivs'k)

Рецензент – д.біол.н. В.І.Швець

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 3 (59). – P. 97-101

Надійшла до редакції 14.06.2011 року