

© В.С. Василенко, 2011  
УДК 611.8-008.615:611.127:599.323.4

*В.С. Василенко*

## ИЗМЕНЕНИЕ МИОКАРДА ПОД ВЛИЯНИЕМ СТРЕССОРНЫХ НАГРУЗОК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Кафедра госпитальной терапии (зав. — проф. Л.И. Левина), Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, e-mail: vasilenkovladi@yandex.ru

Изучены морфологические изменения в миокарде под воздействием стрессорных нагрузок в эксперименте. Модель эксперимента: 1) плавание без груза — 30 крыс, 2) плавание с грузом — 30 крыс, 3) контроль — 30 крыс (содержание в условиях вивария). Из экспериментальных групп выделены 4 подгруппы: 1А и 2А (адаптированные к экспериментальным воздействиям,  $n=20$  и  $n=13$  соответственно), 1Н и 2Н (неадаптированные —  $n=10$  и  $n=17$  соответственно). Обнаружено, что у животных подгрупп 2А, 1Н и 2Н имели место дистрофические изменения миокарда: умеренные (2А, 1Н), более выраженные (2Н). Отмечены вакуолизация цитоплазмы кардиомиоцитов, очаги набухания и периваскулярных кровоизлияний. В подгруппах 1Н и 2Н появлялись очаги деструкции, исчезала поперечная исчерченность кардиомиоцитов, встречались некротизированные кардиомиоциты. Выраженность нарушений в миокарде зависела от силы стрессора и индивидуальной толерантности животных. По данным компьютерной морфометрии, изменения толщины мышечных волокон, происходящие под воздействием ежедневной прогрессирующей физической нагрузки, значимо не различаются между подгруппами.

**Ключевые слова:** миокард, дистрофические изменения, физические нагрузки, стресс, крысы

Одним из актуальных направлений спортивной кардиологии является изучение причин срыва механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы у спортсменов к физической нагрузке. У некоторых спортсменов, подвергающихся воздействию интенсивных физических и нервных нагрузок, развивается дистрофия миокарда, которая диагностируется на основании появления характерных нарушений на ЭКГ.

В ряде экспериментальных работ [2–4, 7] показано, что при хроническом физическом перенапряжении происходят деструктивные изменения кардиомиоцитов, в первую очередь, их митохондрий, миофибрилл, рибосом, саркоплазматической сети и мембран, обеднение артериальной сети сердца вследствие запустения большого числа капилляров. У части крыс, подвергавшихся воздействию чрезмерных физических нагрузок различного характера (плавание, висение на шесте), авторы обнаружили изменения поведения, свидетельствующие о нарушении адаптации к физическим тренировкам, а при морфологическом исследовании миокарда — признаки его дистрофии (глыбчатый распад кардиомиоцитов, белковую и жировую дегенерацию, фиброзные и некротические изменения и периваскулярные кровоизлияния). При этом в миокарде могут формироваться участки жирового перерождения тканей [5]. Дистрофические изменения в миокарде экспериментальных животных были более выраженными в тех случаях, когда выявлялась гипертрофия миокарда.

Чрезмерные физические нагрузки приводят к существенным морфологическим изменениям капилляров сердца и, прежде всего, ультраструктуры их эндотелия, которые проявляются трофической и гемодинамической недостаточностью капиллярного русла [6, 8, 11].

Таким образом, накоплен большой материал, дающий основание полагать, что постоянные и длительные стрессорные воздействия способны стать причиной развития повреждений миокарда. Однако вопрос о морфологических изменениях, лежащих в основе стрессорной кардиомиопатии, далек от разрешения. Поэтому целью настоящего исследования было изучение морфологических изменений в миокарде под воздействием стрессорных нагрузок.

**Материал и методы.** Исследование проведено на 90 белых крысах-самцах линии Вистар с исходной массой тела 100–120 г с соблюдением правил использования экспериментальных животных в соответствии с Приказом Минздрава СССР от 12.08.1977 г. № 755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных». Все животные до начала эксперимента в течение 2 нед адаптировались к условиям вивария, чтобы исключить влияние стресса, связанного с новой для них обстановкой. Животные были разделены на 3 группы. Крысы экспериментальных групп подвергали физическим нагрузкам: 1-я группа ( $n=30$ ) — плавание, 2-я группа ( $n=30$ ) — плавание с грузом. Масса груза составляла 1% от массы тела животного, его фиксировали к хвосту крысы. Продолжительность физической нагрузки ежедневно возрастала на 1 мин, начиная с 5 мин. Таким образом, моделировали тренировочный процесс, основанный на принципах систематичности выполнения нагрузок в течение длительного времени и ступенчатого их возрастания. Крысы

3-й — контрольной группы ( $n=30$ ) не плавали, их содержали в условиях вивария наравне с крысами экспериментальных групп. Ежедневно животных взвешивали на электронных весах.

В процессе эксперимента из числа животных 1-й и 2-й групп были выделены 4 подгруппы животных: 1А и 2А (адаптированные к экспериментальным воздействиям,  $n=20$  и  $n=13$  соответственно), 1Н и 2Н (неадаптированные,  $n=10$  и  $n=17$  соответственно).

Для проведения морфологического исследования через 2 мес от начала эксперимента брали по 5 животных из каждой группы методом рандомизации. После декапитации животных из миокарда стенки левого желудочка сердца вырезали кусочки, фиксировали в 7% растворе формалина и приготавливали парафиновые блоки. Срезы окрашивали гематоксилином—эозином, метиленовым синим—азуром II—основным фуксином и изучали под световым микроскопом Axiotar plus (ars 1000с) (Швеция).

На препаратах миокарда контрольных крыс и животных каждой из экспериментальных групп измеряли толщину мышечных волокон. Количественный анализ осуществляли методом компьютерной морфометрии в системе анализа изображения «Видео тест» с увеличением изображения в 200 раз. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы SPSS 12.0. Определяли среднее значение и его стандартную ошибку. Различия считали значимыми при  $P<0,05$ .

**Результаты исследования.** Крысы подгруппы 1А активно плавали и были спокойны после извлечения из воды. Прирост массы тела не отличался от такового у животных контрольной группы или был выше.

У крыс подгруппы 1Н во время плавания наблюдались экзофтальм, носовые кровотечения, а после плавания отмечалось возбуждение. Прирост массы тела был ниже, чем у животных контрольной группы. Крысы группы 2А активно плавали, после извлечения из воды возбуждения не отмечалось, прирост массы их тела был выше, чем у крыс контрольной группы. Крысы подгруппы 2Н во время плавания были возбуждены, у них отмечался экзофтальм, носовые кровотечения, бурые круги вокруг глаз, после извлечения из воды — судороги. Наименьшие морфологические изменения в миокарде по сравнению с контролем обнаружены у крыс подгруппы 1А: плавание без груза + стресс (адаптированные).

Во всех исследованных препаратах миокарда у крыс этой подгруппы наблюдали умеренно выраженные расстройства кровообращения, заключающиеся в небольшом расширении просвета сосудов, незначительном стазе форменных элементов с мелкоочаговыми периваскулярными кровоизлияниями, отеком стромы (рисунок, а).

В подгруппе животных 2А, адаптированных к плаванию с грузом, отмечались расстройства кровообращения, проявляющиеся незначительным расширением просвета сосудов, стазом фор-

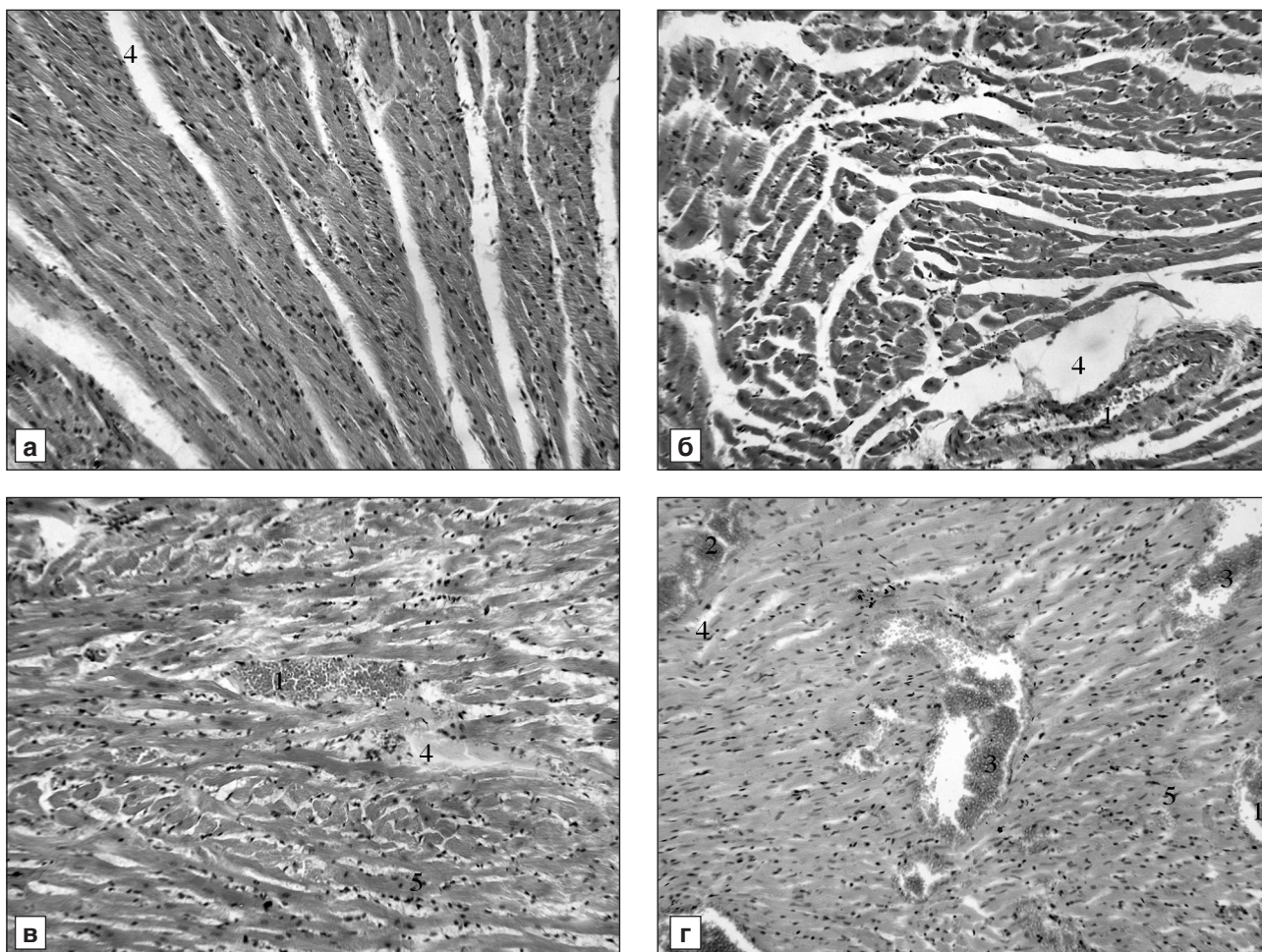
менных элементов с мелкоочаговыми периваскулярными кровоизлияниями. Интерстициальный отек был выражен неравномерно (см. рисунок, б). У этих крыс, в отличие от животных подгруппы 1А, в кардиомиоцитах появлялись неравномерно выраженные дистрофические изменения — от исчезновения поперечной исчерченности цитоплазмы до ее вакуолизации; ядра клеток — крупные, светлые, с хорошо различимыми, четко контурируемыми ядрышками, некроз отсутствовал. Ветви коронарных артерий полнокровны, местами наблюдался эритроцитарный стаз.

В подгруппе крыс 1Н, не адаптированных к плаванию без груза, изменения в миокарде отражали расстройства кровообращения — умеренное расширение просвета сосудов, стаз форменных элементов, с мелкоочаговыми периваскулярными кровоизлияниями. Интерстициальный отек был выражен неравномерно (см. рисунок, в). В кардиомиоцитах отмечали неодинаково выраженные дистрофические изменения — от исчезновения поперечной исчерченности до вакуолизации цитоплазмы, придающей ей в части клеток пенистый вид; ядра клеток — крупные, светлые, с хорошо различимыми ядрышками. У этих крыс, в отличие от животных подгрупп 1А и 2А, появились одиночные некротизированные кардиомиоциты. Как и у адаптированных крыс, ветви коронарных артерий были полнокровны, местами наблюдался эритроцитарный стаз.

Самые значительные изменения были зарегистрированы у животных подгруппы 2Н, не адаптированных к плаванию с грузом. Во всех гистологических препаратах наблюдались значительные расстройства кровообращения, заключающиеся в резком расширении просвета сосудов, стазе форменных элементов крови, наличии мелкоочаговых периваскулярных кровоизлияний (см. рисунок, г). Интерстициальный отек был выражен неравномерно. В кардиомиоцитах наблюдались резко выраженные дистрофические изменения, проявляющиеся исчезновением поперечной исчерченности цитоплазмы, ее вакуолизацией, ядра клеток — крупные, светлые, с хорошо различимыми ядрышками. Встречались некротизированные кардиомиоциты. При окраске срезов миокарда по Ван-Гизону определялось слабо выраженное разрастание рыхлой соединительной ткани вокруг многих сосудов. Ветви коронарных артерий — полнокровны.

У крыс контрольной группы во всех гистологических препаратах патологических изменений не обнаружено.

По данным компьютерной морфометрии, под воздействием ежедневной прогрессирующей



Миокард крыс.

а — подгруппа 1А — плавание без груза + стресс (адаптированные); б — подгруппа 2А — плавание с грузом + стресс (адаптированные); в — подгруппа 1Н — плавание без груза + стресс (неадаптированные); г — подгруппа 2Н — плавание с грузом + стресс (неадаптированные). 1 — полнокровные и расширенные сосуды; 2 — стаз крови в сосудах; 3 — кровоизлияния; 4 — отек стромы; 5 — дистрофические изменения. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. 200.

щей физической нагрузки происходили изменения толщины мышечных волокон (в контрольной группе —  $9,7 \pm 2,0$  мкм; в 1А —  $8,9 \pm 2,1$  мкм; в 1Н —  $8,7 \pm 1,9$  мкм; в 2А —  $7,7 \pm 1,8$  мкм; в 2Н —  $8,3 \pm 1,9$  мкм), однако различия были не значимы ( $P > 0,05$ ).

**Обсуждение полученных данных.** По общему мнению авторов [9, 10, 12], изучавших особенности гипертрофии кардиомиоцитов при физических нагрузках, она существенно отличается от гипертрофии при гипертрофической кардиомиопатии, прежде всего, отсутствием дезорганизации структуры клеток и своей обратимостью при прекращении физических перегрузок.

В настоящем исследовании животные испытывали стресс (погружение в воду и контакт с людьми) и получали физическую нагрузку различной интенсивности. Можно предположить, что 33,3% животных (подгруппа 1Н) не смогли адаптироваться к стрессу от одного лишь погружения в

воду, так как плавание без груза соответствовало нагрузке малой и средней интенсивности. Следовательно, морфологические изменения в их органах должны соответствовать эмоциональному стрессу (нервное перенапряжение), занимающему ведущее место в патогенезе перетренированности.

Плавание без груза у адаптированных крыс (подгруппа 1А) можно рассматривать как динамическую физическую нагрузку с адекватным воздействием. Реакция организма на адекватное воздействие — реакция тренировки. Плавание с грузом у адаптированных животных (подгруппа 2А) рассматривается как высокая, но адекватная динамическая нагрузка на фоне эмоционального стресса, вызывающая реакцию активации и состояние тренированности. Для некоторых животных даже плавание без груза оказалось чрезмерной нагрузкой, не адекватной возможностям организма (подгруппа 1Н).

Плавание с грузом у неадаптированных к данной нагрузке животных можно рассматривать как динамическую нагрузку чрезмерной интенсивности, а именно — стресс-реакцию, по Л.Х. Гаркави и соавт. [1], что вызывало максимальные морфологические изменения кардиомиоцитов. Подгруппе крыс «плавание с грузом, адаптированные» была свойственна реакция активации, при которой защитные силы организма активируются адекватно получаемой нагрузке. При этом на фоне адекватного поведения установлены в основном незначительные морфологические изменения кардиомиоцитов. Наименьшие морфологические изменения были отмечены у крыс подгруппы 1А.

Показано, что морфологические изменения у крыс даже при невысокой физической нагрузке на фоне стресса (подгруппа 1Н) практически соответствуют таковым в группе, где животные испытывают очень высокие физические нагрузки — плавание с грузом (подгруппа 2Н).

На основании полученных результатов, можно сделать вывод о том, что воздействие на организм хронического психофизического стресса может явиться причиной патологии миокарда. При этом незначительные дистрофические изменения в миокарде происходят и в той группе животных, где на фоне умеренных физических нагрузок (плавание без груза) они испытывают серьезный эмоциональный стресс (не адаптированные) — 1Н.

Таким образом, выраженность обнаруженных нарушений в строении тканей миокарда зависела от силы стрессора (физическая нагрузка) и индивидуальной толерантности животных.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б. и Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов н/Д, изд. РГУ, 1990.
- Герасимова Н.Г. Морфофункциональная характеристика миокарда при экспериментальной патологии и коррекции препаратами метаболического типа действия: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Саранск, 2008.
- Евсеева М.Е. Стрессорная перестройка миокарда: динамика структурных изменений при различных видах стресса. Бюл. exper. биол., 2000, т. 130, № 10, с. 378–382.
- Нуржанова Т.М. Ремоделирование сердца у больных артериальной гипертензией и экспериментальных животных при остром стрессе и возможности медикаментозной коррекции (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Великий Новгород, 2010.
- Пинчук В.М. Морфологические особенности миокарда спортсменов: Лекция. Л., изд. ГДОИФК, 1985.
- Прошина Л.Г. и Щеголева А.Н. Стресс-обусловленные структурные и функциональные изменения кардиомиоцитов и их коррекция. Естествознание и гуманизм, 2007, т. 4, вып. 2, с. 35–38.
- Рубанова М.П., Вебер В.Р., Прошина Л.Г. и др. Морфологические изменения миокарда крыс линии Вистар при остром и хроническом стрессе. Кардиоваск. терапия и профилактика, 2008, № 7, с. 316–321.
- Щеголева А.Н., Коплик Е.В. и Прошина Л.Г. Влияние эмоционального стресса на функциональную морфологию сердечной мышечной ткани. Акт. пробл. совр. мед., 2006, № 8, с. 176–179.
- Joyeux M., Godin-Ribuot D., Faure P. et al. Myocardial fibrosis in cardiomyopathy: the possible crucial role in the dilative form. J. Exp. Clin. Cardiol., 2005, v. 6, № 1, p. 41–50.
- Nugent A.W., Davis A.M., Kleinert S. et al. Clinical and histologic correlation in children with dilated cardiomyopathy. J. Heart. Lung. Transplant, 2001, v. 20, № 11, p. 1142–1157.
- Singh S.P., Janecki A.J., Srivastava S.K. et al. Lipid peroxidation in the heart of adult and old rats during immobilization stress. J. Exp. Gerontol., 2003, v. 36, p. 1155–1167.
- Van de Walle S.O. Transient stress-induced cardiomyopathy with an «inverted takotsubo» contractile pattern. Mayo Clin. Proc., 2006, v. 81, p. 1499–1509.

Поступила в редакцию 06.04.2011  
Получена после доработки 03.10.2011

#### STRESS-INDUCED EXPERIMENTAL MYOCARDIAL CHANGES

V.S. Vasilenko

Morphological changes in myocardium resulting from experimental stress loads were investigated. Experiment model: group 1 — unloaded swimming (30 rats), group 2 — loaded swimming (30 rats), group 3 — control animals (30 rats — no swimming, maintenance in vivarium). The experimental groups were further divided into 4 subgroups: 1A (adapted animals, n=20), 1NA (unadapted animals, n=10), 2A (adapted animals, n=13), 2NA (unadapted animals, n=17). Histological study of myocardium in subgroups 2A, 1NA and 2NA demonstrated dystrophic changes that were either moderate (subgroups 2A and 1NA) or expressed (subgroup 2NA). Foci of interstitial edema and perivascular hemorrhages were detected. In subgroups 1NA and 2NA, cardiomyocyte cross striation disappeared, cell cytoplasm became vacuolated, foci of cardiomyocyte destruction and necrosis were present. The degree of myocardial changes was found to depend upon stress intensity and individual tolerance of rats. Computer morphometry was unable to detect any significant differences in the thickness of cardiomyocyte fibers between the subgroups.

**Key words:** *myocardium, physical loads, stress, dystrophic changes, rats*

Department of Hospital Therapeutics, St. Petersburg State Pediatric Medical Academy