

УДК 615.225.2.065:616-071.1

Борисенко А.В., Черкасова О.В.
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця,
каф. терапевтичної стоматології (зав. – проф. А.В. Борисенко)
A. V. Borysenko, H. V. Cherkasova

Структурні зміни кровоносних судин ясен у молодих щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином

Structural Changes of the Gingival Blood Vessels in Young Spontaneously Hypertensive Rats under Condition of its Correction with Biprolol, Tiotriazolin and Quercetin

Резюме У статті представлено результати дослідження структурних змін кровоносних судин ясен молодих щурів лінії SHR при артеріальній гіпертензії та за умов її фармакологічної корекції біпрололом, тіотриазоліном і кверцетином. Виявлені фенотипні зміни міоцитів артерій та артеріол ясен, що стосуються, головним чином, перебудови їх скоротливого та синтетичного апарату. В цій ситуації застосований з лікувальною метою тіотриазолін виявив свої якості інгібітора клітинної атипії.

Summary This article is devoted to investigation of structural changes of gingival blood vessels in young spontaneously hypertensive rats (SHR) and under conditions of its pharmacocorrection with biprolol, tiotriazolin and quercetin. Phenotypic changes touching contractive and synthetic apparatus of myocytes were revealed in gingival arteries and arterioles. In this situation tiotriazolin has been demonstrated to be inhibitor of cell atypism.

Ключові слова структура, кровоносні судини ясен, артеріальна гіпертензія, біпролол, тіотриазолін, кверцетин

Key words structure, gingival blood vessels, arterial hypertension, biprolol, tiotriazolin, quercetin

Артеріальна гіпертензія є потужним і незалежним чинником ризику раннього розвитку кардіоваскулярних захворювань, які займають одне з перших місць в світі серед причин смертності та інвалідизації населення [2, 3].

Тепер дослідники визнають [6, 7], що при артеріальній гіпертензії відбуваються суттєві зміни пародонту, а зручною і адекватною моделлю вивчення антигіпертензивного ефекту лікарських засобів є спонтанна артеріальна гіпертензія у щурів лінії SHR [4].

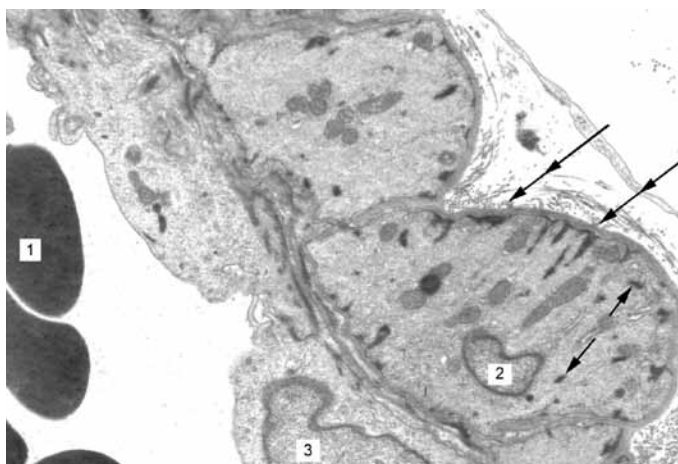
Метою даного дослідження стало вивчення структурних змін кровоносних судин ясен у молодих щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ) в умовах застосування бета-адреноблокатора біпрололу в поєднанні з метаболічними препаратами (кверцетином і тіотриазоліном).

Матеріали та методи дослідження

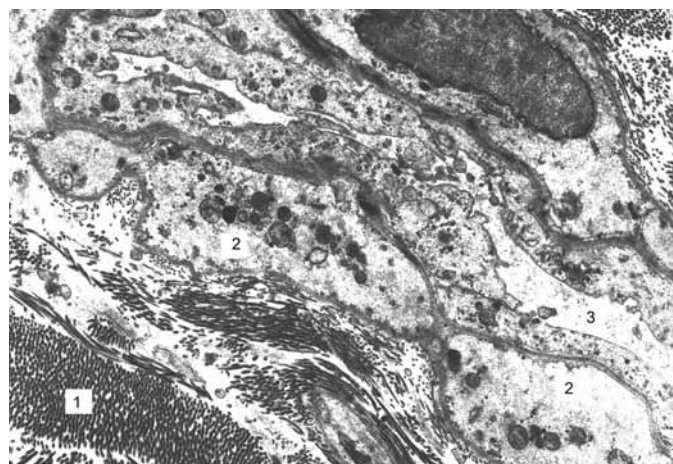
Дослідження виконане на 30 молодих трьохмісячних (масою 150 – 160 г) щурах-самцях лінії SHR (Spontaneously Hypertensive Rats). Тварин поділили на 6 груп (по 5 щурів в кожній групі): 1 – контрольна група; 2 – група щурів, яким вводили тіотриазолін; 3 – група щурів, яким вводили кверцетин; 4 – група щурів, яким вводили біпролол; 5 – група щурів, яким вводили біпролол з кверцетином; 6 – група щурів, яким вводили біпролол з тіотриазоліном. Всі препарати додавали до їжі (тіотриазолін та кверцетин в дозі 25 мг/кг; біпролол в дозі 20 мг/кг). Тривалість досліду 90 днів. Окрему групу сктановили 5 нормотензивних щурів-самців. У всіх щурів до початку експерименту і через 90 днів вимірювали артеріальний тиск у мілі-

метрах ртутного стовпчика (мм рт.ст.) на хвостовій артерії спеціальним приладом. Утримання та маніпуляції з тваринами проводили відповідно до положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), а також керувалися Положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1985).

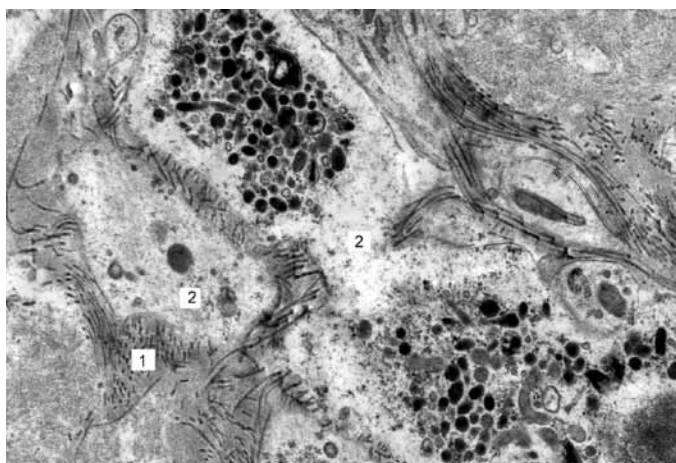
Забір та обробку матеріалу для електронно-мікроскопічного дослідження здійснювали за загальноприйнятою методикою. Дослідження виконано на базі відділу електронної мікроскопії (науковий керівник – проф. Л.О. Стеченко) Інституту проблем патології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. Ультратонкі зрізи вивчали і фотографували



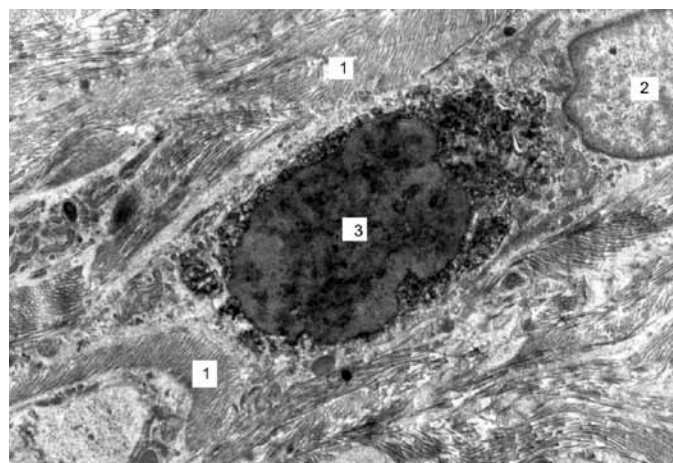
Мал. 1. Міоцити стінки артеріоли ясен нормотензивного щура. 1 – еритроцит у просвіті артеріоли; 2 – ядро міоцита; 3 – ядро ендотеліоцита. Стрілочками відмічені щільні тільця; подвійними стрілочками – прикріплені смужки. Електронна мікрофотографія. x 14000.



Мал. 2. Поява міоцитів синтетичного фенотипу в стінці артеріоли ясен щура 4 групи: 1 – колагенові волокна; 2 – цитоплазма міоцита; 3 – просвіт артеріоли. Електронна мікрофотографія. x 10000.



Мал. 3. Ізольовані від судинної стінки міоцити синтетичного фенотипу, що вільно розташовані у сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки ясен щура 5 групи: 1 – колагенові волокна; 2 – цитоплазма міоцита. Електронна мікрофотографія. x 12000.



Мал. 4. Типові та апоптозно змінені фібробласти власної пластинки слизової оболонки ясен щура 5 групи: 1 – колагенові волокна; 2 – ядро типового фібробласта; 3 – ядро апоптозно зміненого фібробласта. Електронна мікрофотографія. x 10000.

за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125К.

Результати дослідження та їх обговорення

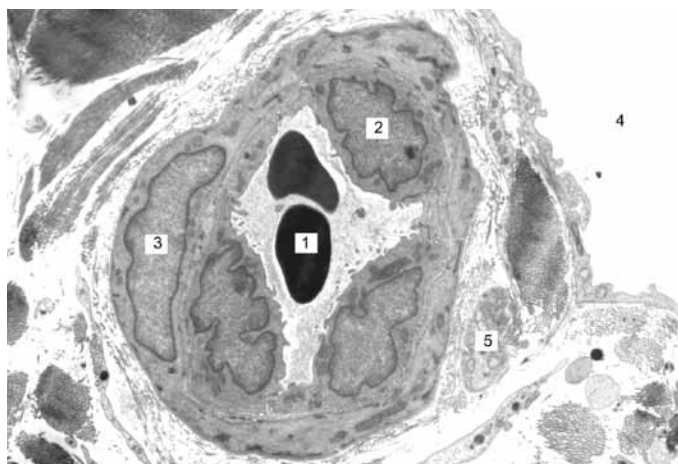
Нами встановлено, що до початку експерименту артеріальний тиск у нормотензивних щурів коливався в межах 100–110 мм рт.ст. і практично не змінювався через 90 днів. У щурів з САГ артеріальний тиск дорівнював 160–170 мм рт.ст. Біпролол знижував артеріальний тиск до 120–130 мм рт.ст., застосування тіатрозоліну викликало помірне зниження артеріального тиску (на 5–10 мм рт.ст.), а кверцетин не впливав на цей показник. У власній пластинці слизової оболонки ясен нормотензивних щурів нами виявлені дрібні артерії та артеріоли (в стінці останніх м'язова оболонка представлена моношаром міоцитів або ін-

коли окремими міоцитами). Міоцити (мал.1) характеризуються наявністю розвинених міофіламентів і таких специфічних електронно-щільних утворень в цитоплазмі як щільних тілець (розміщених вільно в цитоплазмі) і прикріплених смужок або щільних пластинок (фіксованих на плазмолемі). Внаслідок виразної структурованості цих елементів цитоскелета цитоплазма міоцитів є електронно-щільною, а їх фенотип може бути визначений як контрактильний. Міоцити дрібних артерій та артеріол ясен щурів, які одержували біпролол в чистому вигляді та в комбінаціях з тіотриазоліном та кверцетином (4, 5, 6 групи) можуть бути охарактеризовані як міоцити синтетичного типу (мал. 2). Ці міоцити бідні на міофіламенти, в їх цитоплазмі відсутні щільні тільця і прикріплені смужки, натомість знаходиться велика кількість

мітохондрій та рибосом, везикули, комплекс Гольджі, окремі каналці ендоплазматичної сітки.

Застосування біпрололу (4 група) знімає спазм артерій та артеріол, що супроводжується розширенням венулярної ланки гемомікроциркуляторного русла, розвитком периваскулярного набряку, підвищенням активності тканинних базофілів та макрофагів, які фагоцитують залишки окремих некротичних фібробластів та апоптозні тіла.

Для міоцитів синтетичного типу характерним є ультраструктурний гетеротипізм залишків скоротливого апарату. У тварин, що отримували біпролол (4 група) та біпролол з кверцетином (5 група) в міоцитах артерій та артеріол була визначена неоднорідність і непорядкованість розподілу міофіламентів (спостерігались: ділянки цитоплазми повністю позбавлені



Мал. 5. Збереження контрактильного фенотипу міоцитів та помірне розширення просвіту артеріоли ясен щура 2 групи: 1 - еритроцит у просвіті артеріоли; 2 - ядро ендотеліоцита; 3 - ядро міоцита; 4 - просвіт лімфатичного капіляра; 5 - нервово волокно. Електронна мікрофотографія. x 6000.



Мал. 6. Збереження скоротливого апарату міоцитів та розширення просвіту артеріоли ясен щура 6 групи: 1 - еритроцит в просвіті артеріоли; 2 - цитоплазма ендотеліоцита; 3 - ядро міоцита. Електронна мікрофотографія. x 6000.

міофіламентів; ділянки, в яких розміщувались поодинокі філаменти; ділянки, в яких визначались пучки міофіламентів). У тварин, що отримували біпролол з тіотриазоліном (6 група) спостерігався впорядкований розподіл міофіламентів у цитоплазмі міоцитів артерій та артеріол. Тонкі філаменти, зазвичай, були орієнтовані уздовж довгої осі клітини і формували пучки і скупчення по її периферії. Не виключено, що описаний гетеротипізм пов'язаний з неоднаковою швидкістю і умовами перебудови скоротливого апарату міоцитів у тварин різних експериментальних груп. У тварин 4 та 5 груп ця перебудова відбувається з проявами деструкції (що є наслідком нерівномірного цитолізу міофіламентів).

Внаслідок слабкої структурованості цитоскелета і центрального розташування органел, цитоплазма міоцитів синтетичного фенотипу виглядає менш електронно-щільною, ніж така ендотеліоцитів. Такі міоцити синтетичного фенотипу завжди оточені пучками колагенових волокон, що відшаровують їх (разом з пухкою базальною мембраною і електронно-щільними залишками спотвореної внутрішньої еластичної мембрани) від ендотелію. Окремі міоцити синтетичного типу (особливо у тварин 4 та 5 груп, що не одержували тіотриазолін) втрачають зв'язки з судинною стінкою (їх базальна мембрана разом з компонентами внутрішньої еластичної мембрани зникає) і розташовуються доволі ізольовано, будучи оточені молодими (без характерної поперечної посмугованості) колагеновими волокнами (мал. 3). Філаментів у цитоплазмі цих клітин мало, вони не мають визначеної орієнтації. Характер-

ним для цих клітин є наявність великої кількості слабо розгалужених канальців гранулярної ендоплазматичної сітки, заповнених вмістом різної консистенції та різної електронної щільності. Внаслідок скупчення органел у центрі, цитоплазма описаних клітин виглядає менш електронно-щільною, ніж така типових фібробластів.

Поява подібних ізольованих (локально або групами розміщених) міоцитів синтетичного фенотипу збігається з суттєвими типовими [5] апоптозними змінами (мал. 4) фібробластів ясен щурів 1, 3, 4, 5 груп тварин, які не одержували тіотриазолін, що свідчить про певну антиапоптозну дію цього метаболічного препарату.

У щурів, які отримували тіотриазолін (2 група), міоцити більшості артерій та артеріол ясен зберігають контрактильний фенотип (мал. 5). Просвіт цих судин є помірно розширеним, що можна розцінювати як морфологічне підґрунтя (або наслідок) відміченого нами зниження артеріального тиску на 5–10 мм рт.ст. У тварин, яким тіотриазолін вводили з біпрололом (6 група), при помірній структурованості скоротливого апарату міоцитів артерій та артеріол спостерігалась збереженість його компонентів, що збігалось з суттєвим розширенням просвіту цих судин (мал. 6). Слід зауважити, що в цій групі щурів з САГ артеріальний тиск знижувався в середньому на 40 мм рт. ст.

Висновки

Проведене дослідження показало, що міоцити дрібних артерій та артеріол власної пластинки слизової оболонки ясен у молодих щурів зі спон-

танною артеріальною гіпертензією при її фармакологічній корекції біпрололом в поєднанні з кверцетином та тіотриазоліном зазнають зміни ультраструктури і тканинної організації, що відображає їх диференціацію з контрактильного в синтетичний фенотип. Суттєвим моментом такої диференціації є розвиток органел синтетичного апарату і зміна представництва та розподілу компонентів цитоскелета (повна втрата щільних тілець і прикріплених смужок, зменшення кількості і ступеня упорядкування міофіламентів). Відомо [1], що щільні тільця і прикріплені смужки містять альфа-актинін і виконують функцію своєрідної опори для актинових філаментів, які до них прикріплюються. Втрата цих елементів цитоскелета призводить до порушень скоротливої функції міоцитів. В результаті складова активного пристосування міоцитів артерій та артеріол до розтягування і стискування (як реакція на збільшення гемодинамічних навантажень) поступається складовій достатньо пасивного підтримання параметрів гемодинаміки.

Як зазначалось вище, окремі міоцити синтетичного фенотипу відокремлюються від судинної стінки, втрачають базальну мембрану, і, локалізуючись доволі ізольовано, функціонують як колагенопродукуючі клітини. Їх можна охарактеризувати як «міофібробласти», приймаючи, однак, до уваги, що за походженням та ультраструктурою вони не є ідентичними фібробластам. Можна припустити, що ці «міофібробласти» забезпечують заміщення функції тих фібробластів, що зазнали апоптичних змін. Наші дослідження вказують на антиапоптичний (зокрема для фіброблас-

тів) ефект застосування тіотриазоліну, однак характерний для дії біпрололу феномен диференціації міоцитів артерій та артеріол з контрактильного в синтетичний фенотип повністю не зникає, а лише зменшується ступінь його виразності та поширеності.

Появу в стінці артерій та артеріол міоцитів синтетичного типу можна оцінити як позитивний фактор, що робить можливим відновлення пошкодженого підлеглого матриксу. Це стосується і появи «міофібробластів», які забезпечують поновлення клітинної та волокнистої архітектоники сполучнотканинної основи ясен. Однак, слід брати до уваги застереження, що у зв'язку з зазначеними структурними перебудовами, дрібні артерії та артеріоли ясен не можуть виконувати роль ефективного регулятора місцевої гемодинаміки.

Зміни будови стінки артерій та артеріол ясен щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією у різних досліджуваних групах можна розцінювати

як прояви адаптації до змін артеріального тиску. Ці адаптивні зміни мають проявлятися вазомоцією – адекватною функціональною реакцією. Адаптивні зміни стінки артерій та артеріол ясен у контрольній групі щурів SHR (1 група) виявили себе гіпертрофією (збільшення розмірів) і гіперплазією (збільшення кількості елементів цитоскелету) міоцитів. Проявом адаптації до зниження артеріального тиску під впливом біпрололу (4, 5, 6 групи) є диференціація міоцитів судинної стінки з контрактильного в синтетичний фенотип. Однак, слід підкреслити, що функціональна роль описаних структурних змін є неоднозначною. Ці зміни не впливають позитивно на стан мікроциркуляції в яснах, який змінюється залежно від коливань артеріального тиску, але залишається патологічним. Отже, можна стверджувати про зрив адаптації у щурів SHR на 90 день експерименту, який піддається корекції тіотриазоліном. В цих умовах тіотриазолін проявляє

свої адаптогенні властивості (зокрема, як інгібітор клітинної атипії міоцитів артерій та артеріол ясен).

Основним висновком проведеного дослідження є визнання факту ефективного спазмалітичного впливу біпрололу на артерії та артеріоли ясен. Однак, ультраструктурна складова цього впливу свідчить про те, що вазоконстрикція артерій та артеріол ясен за умов застосування біпрололу в значних дозах може бути втрачена незворотно. Слід підкреслити, що описані зміни міоцитів артерій та артеріол ясен при фармакологічній корекції артеріальної гіпертензії можна визначити як прояви лікувального патоморфозу – суттєвих змін ультраструктурної патології ясен під дією біпрололу і тіотриазоліну.

Перспектива подальших досліджень у даному напрямку полягає у вивченні змін міоцитів артерій та артеріол ясен за умов розширення (збільшення та зменшення) дозування біпрололу та відповідних змін дозування тіотриазоліну.

Література

1. Быков В.Л. Цитология и общая гистология (функциональная морфология клеток и тканей человека). / В.Л. Быков – СПб.: СОТИС, 1998. -520 с.
2. Конради А. О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка / А. О. Конради // Артериальные гипертензии. – 2005. – Т. 11, №2. – С. 105 – 109.
3. Москаленко В. Ф. Національна програма профілактики і лікування артеріальної гіпертензії: стан виконання та напрямки подальшої реалізації в Україні. / В. Ф. Москаленко, В. М. Коваленко - К.: Моріон, 2002. – 15 с.
4. Чекман І. С. Спонтанна артеріальна гіпертензія у щурів: патогенетичні механізми розвитку / Чекман І. С., Корнійкова Я. М., Довгань Р. С. // Ліки. – 2007. - №1 – 2. – С. 10 – 15.
5. Hacker G. The morphology of apoptosis // Cell Tissue Res. – 2000. – V.301. – P. 5 – 17.
6. Leite C. L. Experimental – induced periodontitis is exacerbated in spontaneously hypertensive rats / C. L. Leite, C. A. Redins, E. C. Vasques, S. S. Meyrelles // Clin. Exp. Hypertens. – 2005. – V.27, №6. – P. 523 – 531.
7. Perlstein M. I. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats / M. I. Perlstein, N. F. Bissada // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. – 1977. – V. 43, №7. – P. 707 – 719.