



Биолог. журн. Армении, 1 (69), 2017

ВЛИЯНИЕ ТАУРИНА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ И НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ

Н.А. СААКЯН, С.А. ШОГЕРЯН, Л.Ю. СИМОНЯН, Л.Г. АВАНЕСЯН

*Армянский государственный педагогический университет имени Х. Абовяна,
кафедра физиологии человека и животных
narinesaak@mail.ru*

Исследовано влияние таурина на показатели variability сердечного ритма и структурно-функциональные изменения печени и надпочечников при иммобилизационном стрессе. Применение интраперитонеального введения таурина у крыс в постстрессовом периоде приводит к восстановлению изученных показателей. Пятичасовой иммобилизационный стресс вызывает значительные структурно-функциональные изменения в надпочечниках и печени. Гистологическое исследование указанных органов после применения таурина дает основание считать, что использованный препарат оказывает протекторное действие на гистоструктуру надпочечников и печени.

Стресс – таурин – иммобилизация – надпочечник – печень

Ուսումնասիրվել է տաուրինի ազդեցությունը սրտային ռիթմի փոփոխականության ցուցանիշների և յարդի, մակերիկամների կառուցվածքային ու ֆունկցիոնալ փոփոխությունների վրա իմոբիլիզացիոն սթրեսի պայմաններում: Հետսթրեսային փուլում տաուրինի ներորովայնային ներարկումը առնետների մոտ բերում է հետազոտվող ցուցանիշների վերականգնման: 5 ժամյա իմոբիլիզացիոն սթրեսը մակերիկամներում և յարդում առաջացնում է նշանակալի հիստոկառուցվածքային փոփոխություններ, որոնք վերականգնվում են տաուրինի ներարկման պայմաններում, ինչը թույլ է տալիս ենթադրելու նշված ամիաթթվի վերականգնող ազդեցության մասին:

Սթրես – տաուրին – իմոբիլիզացիա – մակերիկամ – յարդ

The aim of this study was to investigate the effect of taurine on the indicators of the heart rate variability, structural and functional changes of the liver and adrenal glands during immobilization stress. The use of intraperitoneal administration of taurine in rats in the post-stress period leads to the restoration of the studied parameters. 5-hour immobilization stress causes significant structural and functional changes in the adrenal glands and liver. Histological examination of these bodies after the application of taurine gives reason to believe that the drug used has a protective character on histological structure of adrenal glands and liver.

Stress – taurine – immobilization – adrenal glands – liver

Проблема улучшения адаптивных возможностей организма при нарушении гомеостаза в результате воздействия различных внешних техногенных, антропогенных и внутренних патогенных стрессиндуцирующих факторов находится в сфере внимания исследователей различных областей науки. При этом наиболее важную роль в обеспечении гомеостаза играет вегетативная нервная система (ВНС).

Центральным звеном регуляции деятельности ВНС являются лимбические структуры мозга (гипоталамус, амигдала, лимбическая кора), принимающие активное участие в механизмах контроля вегетативных функций [4]. Нарушение симпатопарасимпатического равновесия при стрессе приводит к метаболическому дисбалансу, вызывающему различного рода патологии в висцеральной сфере организма. В настоящее время все большее внимание уделяется механизмам регуляции сердечно-сосудистой системы со стороны лимбических структур при различных патологических состояниях [14], либо при воздействии психоэмоционального стресса, вызывающего различного рода изменения его деятельности. Важно отметить, что иммобилизационный стресс является психоэмоциональным, хотя технически данную модель стресса невозможно реализовать без определенных физических воздействий на организм экспериментального животного. Человек в большой степени подвержен действию психоэмоционального стресса, поэтому выяснение тонких механизмов его действия на организм человека, а также на гистоструктурные изменения разных органов предоставит возможность контролировать его последствия [12]. В последние годы для оценки состояния регуляторных систем организма успешно используются методы математического анализа variability ритма сердца (МА ВРС), позволяющие охарактеризовать соотношение активности симпатической и парасимпатической ВНС [2, 3]. На основе МА ВРС и некоторых других методов в настоящее время разработана автоматизированная компьютерная система комплексной оценки функциональных состояний мозга (комплекс Elephis). Система предназначена для исследований как в условиях нормы, так и различных патологий [5, 6]. Указанная система использована и в настоящем исследовании, целью которого являлось изучение влияния таурина на показатели ВРС и морфофункциональные изменения печени и надпочечников. Важно отметить, что таурин является одним из пяти аминокислот, необходимых для нормальной деятельности организма [11] и для коррекции патологических процессов. Таурин применяется как эффективное лекарственное средство при патологии сердечно-сосудистой системы, заболеваниях центральной нервной системы, сахарном диабете и др. [15].

Материал и методика. Эксперименты проведены на бодрствующих белых лабораторных крысах – самцах, массой 200-220 г (n = 8). Иммобилизация животных с целью вызова стресса проводилась в положении на спине с фиксацией конечностей. Продолжительность иммобилизации составляла 5 ч. ЭКГ животных регистрировали во II стандартном отведении с помощью серебряных электродов, прикрепляемых на соответствующих конечностях. Животные были подразделены на две группы. В первой группе запись ЭКГ проводилась у бодрствующих животных сразу после иммобилизации и спустя 7 дней без применения таурина. Во второй группе после иммобилизации ЭКГ регистрировали на 7-й день постстрессового периода при ежедневном применении таурина (50 мг/кг внутривнутрибрюшинно). Для регистрации и анализа ритма сердца подопытных животных была использована вышеотмеченная автоматизированная система “Elephis”. Наряду с частотой сердечных сокращений (ЧСС), оценивались следующие гистографические показатели, основанные на анализе гистограмм распределения кардиоинтервалов: ИВР – индекс вегетативного равновесия, ИНРС – индекс напряжения регуляторных систем мозга. Данные были обработаны с помощью программы Microsoft Excell. Уровень статистической достоверности различий сравниваемых экспериментальных данных определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Для гистологических исследований подопытные животные были подразделены на 3 группы по 10 в каждой. Первой контрольной группой были интактные животные. Второй группой были стрессированные животные. Крысам третьей подопытной группы после 5-часового иммобилизационного стресса вводили таурин 50 мг/кг в течение 3-х дней. Кусочки из печени и надпочечников фиксировались в 10 %-ном формалине. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилин-эозином, а срезы надпочечников также суданом черным “В” по Бакхусу.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ гистографических показателей компонентов ВРС в пред- и постстрессовом периодах показал наличие значительных изменений, происходящих в регуляторных механизмах в результате 5- часового иммобилизационного стресса. Отметим, что в указанных показателях отражается степень участия симпатических и парасимпатических отделов ЦНС в процессах регуляции сердечного ритма.

Наряду с ЧСС (до и после стресса 280 и 477 уд/м.), спустя 7 дней без применения и с применением таурина (375 и 290 уд/мин соответственно) ($p < 0.001$), нами приведены два функционально значимых индекса ВРС – индекс вегетативного равновесия (ИВР) и индекс напряжения регуляторных систем (ИНРС). Повышение уровня ИВР до и после стресса (622 и 1191 у.е. соответственно) ($p < 0.001$) спустя 7 дней без применения таурина (1375 у.е.) свидетельствует о сдвиге вегетативных процессов в сторону преобладания симпатических влияний, который в постстрессовом периоде в течение 7-дневного применения таурина почти нормализуется (736 у.е.). Изменения были характерны и для ИНРС, зарегистрированные высокие значения которого указывали на напряженность функционирования ВНС и продолжающееся превалирование симпатических влияний вплоть до 7-го дня постстрессового периода. Почти пятикратное повышение ИНРС после стресса (до 330 и после 1498 у. е. соответственно) ($p < 0.001$) сохраняется до 7-го дня (1470 у.е.). Согласно мнению Ноздрачева, такое повышение ИВР и ИНРС свидетельствует об общей активации симпатической системы организма, происходящей при психоэмоциональном стрессе и указывает на общий сдвиг вегетативного гомеостаза в сторону преобладания симпатической нервной системы над парасимпатической [8]. Иная картина наблюдается у животных, получающих в постстрессовый период в течение 7-ми дней таурин (525 у.е) ($p < 0.001$). На 7-й день наблюдается тенденция нормализации показателей, что свидетельствует о положительном протекторном влиянии таурина. Как известно, при многих патологических состояниях отмечается гиперактивация ГГАС (гипоталамо-гипофизар-адренокортикоальная система) [18] и уровень его активации зависит от вида стрессора, при одинаковой его силы и продолжительности действия. Сравнивая особенности активации ГГАС при остром однократном и хроническом стрессе, многими исследователями показано, что при остром иммобилизационном стрессе у крыс повышается уровень АКТГ (адренокортикотропный гормон), кортиколиберина и пролактина, а также наблюдается уменьшение веса тимуса, надпочечников, базального уровня кортикостерона [13]. Полученные нами результаты согласуются с данными ряда исследователей [16], показавшими отсутствие адаптации к иммобилизационному стрессу в течение 18-21 дня. Длительное применение интраперитонеального введения таурина у крыс в постстрессовом периоде приводит к восстановлению этих показателей. Активация центрального звена ГГАС при стрессе во многом определяется участием лимбической системы головного мозга (миндалевидное тело, аммонов рог, медиальная префронтальная кора и др.), и таурин, являясь одним из 5-ти гипокамп, необходимых для мозга аминокислот, по-видимому, возмещает возникшую дисфункцию лимбических структур в стрессовых ситуациях. По некоторым данным выход во внеклеточное пространство таурина в гипоталамусе оказывает протекторное действие на нейроны [17]. Учитывая полученные нами данные, мы допускаем, что применение таурина оказывает протекторное действие на лимбические нейроны, способствуя улучшению функционального состояния мозга, тем самым стабилизируя деятельность сердечно-сосудистой системы.

Наряду с вышеуказанными исследованиями, нами проводилось гистоструктурное изучение печени и надпочечников. Установлено, что морфологическим выражением функциональной активности коркового вещества надпочечников является уменьшение содержания липидов в его зонах [1, 7, 9]. В норме липиды в коре надпочечников распределены неравномерно. В контрольной группе животных при гистологическом исследовании надпочечников капсула органа состояла из тонкого слоя коллагеновых пучков. Среди волокнистых структур наружного слоя выявлялись фибробласты, фиброциты. В отдельных участках капсула и строма выглядели несколько отечными. В целом архитектура коркового вещества была сохранена. Клубочковая зона состояла из мелких, кубической формы эпителиальных клеток, которые выявлялись в виде отдельных групповых скоплений. Цитоплазма эпителиальных клеток этой зоны была богата липидами. Эпителий пучковой зоны в виде компактных тяжей. Эпителиальные тяжи характеризовались чередованием светлых и темных клеток. Ядра светлых клеток выглядели несколько набухшими и отличались эксцентрическим расположением. Протоплазма была вакуолизована и характеризовалась богатым содержанием липидов. Темные ацидофильные клетки отличались низким содержанием липидов. Просвет капилляров выглядел расширенным.

В сетчатой зоне сравнительно чаще, чем в пучковой, выявлялись темные ацидофильные клетки. Суданофильный материал локализовался по периферии секреторных клеток в виде мелких зерен. В целом при визуальной микроскопической оценке коры надпочечников контрольных животных отмечалась некоторая мозаичность распределения липидов.

Надпочечники животных опытной группы. Через 5 час после иммобилизационного стресса отмечается отек капсулы надпочечников и разволокнение и набухание коллагеновых волокон. В капиллярах полнокровие и стаз. Выявлялись дистрофические изменения эндотелия артериол и венул капсулы. В перикапиллярном пространстве обнаруживались инфильтраты. Среди клеток инфильтрата преобладали лимфоциты и гистоциты.

Цитоангиоархитектура органа была нарушена. Отдельные участки, в которых сохранялось зональное распределение адренкортикоцитов, чередовались с полями, в которых граница между конкретными зонами коркового вещества контурировалась нечетко. Именно в этих участках весьма отчетливо прослеживались дистрофические процессы. Следует отметить, что клетки клубочковой зоны теряли характерную структурную ориентацию и располагались относительно компактно по всему периметру надпочечника. Как правило, в клубочковой зоне доминировали темные ацидофильные клетки.

В то же время в участках дистрофии наблюдалась выраженная дисконкомплексация адренкортикоцитов пучковой зоны. Адренкортикоциты теряли характерную линейную ориентацию и способность формировать эпителиальные тяжи (рис. 1). Причем явления дисконкомплексации секреторных клеток с наличием единичных некротических микроочагов обнаруживались преимущественно в поверхностных участках пучковой зоны. Весьма четко прослеживались явления перераспределения липидов в корковом слое надпочечников.

На всем своем протяжении граница между клубочковой, пучковой и сетчатой зонами не контурируется. Лишь в отдельных участках обнаруживаются клубочки.

Клубочковая зона выглядит резко суженной за счет расширения границ пучковой и сетчатой зон. Следует отметить, что адренкортикоциты пучковой зоны на значительном протяжении теряли способность формировать характерные эпителиальные тяжи. Повсеместно встречались очаги микронекроза.

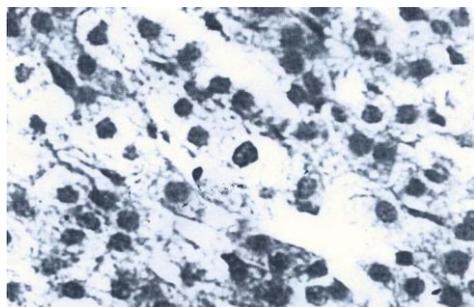


Рис. 1. Надпочечник. Признаки дисконкомплексации и дистрофии адренокортикоцитов. Гематоксилин-эозин, об 40 × 10

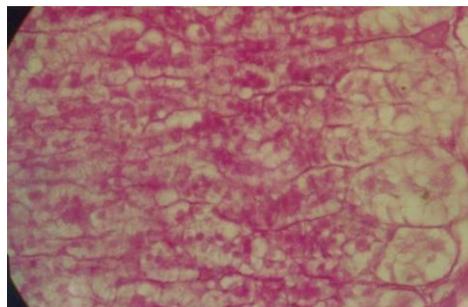


Рис. 2. Надпочечник. После применения таурина четко прослеживается тенденция, направленная в сторону структурной организации клубочковой и пучковой зон. Гематоксилин-эозин, об 40 × 10

Адренокортикоциты представлены исключительно светлыми “гипертрофированными” клетками, цитоплазма которых выглядела оптически светлой и резко набухшей. Границы между отдельными смежными клетками контурировались нечетко.

При микроскопическом исследовании надпочечников подопытных животных после 3-дневного применения таурина отмечается тенденция к восстановлению структуры коркового слоя надпочечников (рис. 2).

Зональное строение по сравнению с предыдущим сроком контурировалось более четко. В клубочковой и поверхностных слоях пучковой зоны происходило замещение гибнущих клеток новыми за счет активации камбиальных элементов субкапсулярной зоны и клеток суданофобного слоя. Значительно реже встречались участки дисконкомплексации и дистрофии адренокортикоцитов. Заметно понижалась отечность ткани, микроциркуляторные расстройства носили очаговый характер и наблюдались только в глубоких отделах пучковой зоны.

Секреторные клетки на значительном протяжении вновь приобретали характерную для каждой зоны упорядоченную структуру и характеризовались чередованием светлых и темных адренокортикоцитов.

Спонгициты пучковой зоны были богаты липидами. Жировые включения в адренокортикоцитах отличались равномерным распределением по всей цитоплазме. Однако, несмотря на относительно высокое содержание липидов, во всех зонах повсеместно в клубочковой и поверхностных отделах пучковой зон продолжали обнаруживаться участки делипоидизации.

Печень. При гистологическом исследовании цитоархитектоника органа после 5-часового иммобилизационного стресса на всем протяжении нарушена [10]. Выявляются признаки дисконкомплексации гепатоцитов с потерей их радиальной ориентации. Местами в гепатоцитах наблюдались дистрофические изменения, вплоть до их распада (рис. 3). В сохранившихся печеночных дольках просветы центральных вен, межбалочных синусоидальных капилляров резко расширены и полнокровны.

Следует отметить, что на фоне выраженной белковолипидной дистрофии и некроза гепатоцитов выявлялся морфологический субстрат иммунопатологической реакции, проявляющейся периваскулярными лимфоцитарными инфильтратами, напоминающими фолликулы органов иммунной системы. Кроме того, выявлялись также очаги лимфоцитарной инфильтрации вокруг триад долек печени.

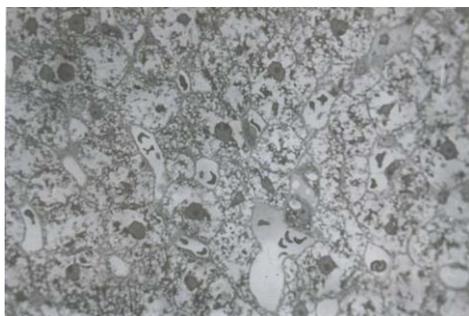


Рис. 3. Печень. Дистрофические изменения в гепатоцитах с очагами некроза. Гематоксилин-эозин, об 40 × 10

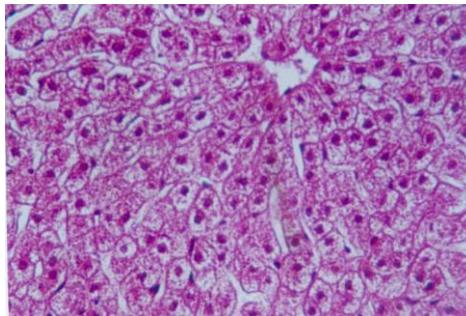


Рис. 4. Печень. Морфологическая картина упорядочения цитоархитектоники дольки органа после введения таурина. Гематоксилин-эозин, об 40 × 10

Гистологическое исследование препаратов печени у животных, получавших таурин в течение 3-х дней, свидетельствует о структурных сдвигах, направленных в сторону нормализации цитоархитектоники изучаемого органа (рис. 4). Так, в отдельных участках происходила структурная ориентация гепатоцитов, контурировалось их балочное строение.

В самой печеночной дольке выявлялись гепатоциты как без признаков дистрофии, так и измененные паренхиматозные клетки. Более того, подобных клеточных инфильтратов, которые обнаруживались в печени через 5 ч после иммобилизации, при применении таурина выявить не удалось.

Таким образом, 5-часовой иммобилизационный стресс вызывает значительные структурно-функциональные изменения в надпочечниках и печени. Гистологическое исследование указанных органов после применения таурина дает основание считать, что использованный препарат оказывает протекторный характер на гистоструктуру надпочечников и печени. Из полученных нами данных можно также предположить, что в стрессовых ситуациях в организме возникает дефицит таурина и для улучшения центральной регуляции сердечно-сосудистой системы необходимо его применение. Таурин оказывает протекторное действие на мозговые нейроны и способствует стабилизации деятельности сердечно-сосудистой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Артишевский А.А.* Надпочечные железы (Строение, функция, развитие). Минск, с. 127, 1977.
2. *Баевский Р.М.* Научно-теоретические основы использования анализа сердечного ритма для оценки степени напряжения регуляторных систем организма. Материалы международного симпозиума. "Компьютерная ЭКГ на рубеже столетий". М., Электронное издание, 1999.
3. *Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З.* Математический анализ сердечного ритма при стрессе. М. Наука, 1984.
4. *Баклаваджян О.Г.* Висцеросоматические афферентные системы гипоталамуса. Л. Наука, с. 214, 1995.
5. *Геворгян Э.Г.* Система компьютерной оценки функционального состояния регуляторных механизмов мозга человека в норме и патологии. В сборнике "Современные аспекты радиационной медицины и ожогов", Ереван, с. 109-115, 2003 г. (б).

6. *Геворгян Э.Г.* Создание методов компьютерной диагностики общего функционального состояния организма, подвергнутого стрессорным перегрузкам. В сб.: "Современные аспекты радиационной медицины". Ереван, с.8-11, 1995.
7. *Журавлева Т.Б., Прочуханов Р.А., Иванова Г.В. и др.* Функциональная морфология нейроэндокринной системы. Принципы и методы исследования. (Методы физиологических исследований). Л., Наука, с. 200, 1976.
8. *Ноздрачев А.Д.* Современные способы оценки функционального состояния автономной (вегетативной) нервной системы. А.Д. Ноздрачев, Ю.В. Щербатых. Физиология человека. 27, 6, с. 95-101, 2001.
9. *Ткачева Г.А.* Морфологические аспекты проблемы гипофизарной регуляции клубочковой зоны надпочечника. Проблемы эндокринологии, 17, 1, с. 87-91, 1973.
10. *Хем А., Кормак Д.* Гистология, 1983.
11. *Azuma J., Sawamura A., Awata N. et al.* Therapeutic effect of taurine in congestive heart failure: a double-blind crossover trial. Clin Cardiol. 8, p. 276-282, 1985.
12. *Baldwin D.R., Wilcox Z.C. Zheng G.* The effects of voluntary exercise and immobilization on humoral immunity and endocrine responses in rats. Physiol. Behav., 61, 3, p. 447-453, 1997.
13. *Blanchard D.C., Sakai R.R, McEwen B, Weiss S.M., Blanchard R.J.* Subordination stress: behavioral, brain, and neuroendocrine correlates. Behav Brain Res. 58, 1-2, 113-21, 1993 Dec 20.
14. *Herman J.P., Ostrander M.M., Muller N.K.* Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 29, 8, p. 1201-1213, 2005.
15. *Huxtable R.* Role of taurine in the central nervous system. Journal of Biomed. Science, 72, p. 101-163, 2010.
16. *Pitman, David L.; Ottenweller, John E.; Natelson, Benjamin H.* Effect of stressor intensity on habituation and sensitization of glucocorticoid responses in rats. Behavioral Neuroscience, 104, 1, Feb 28-36, 1990.
17. *Sha D. Wei J. Jin. H.* Mechanizm of neuroprotective function of taurine. Exp. Med. Biol. 643, p.169-179, 2009.
18. *Zelena D., Mergl Z., Foldes A.* Role of hypothalamic inputs in maintaining pituitary-adrenal responsiveness in repeated restraint. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 285, 5, p. 1110-1117, 2003.

Поступила 14.09.2016